ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 2018 0377/25/26/27
Разрешение № -71238-41/ 26-02-2026
BG/MA/MP -
Одобрение №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ропуидо 5 mg филмирани таблетки
Ropuido 5 mg film-coated tablets
Ропуидо 10 mg филмирани таблетки
Ropuido 10 mg film-coated tablets
Ропуидо 20 mg филмирани таблетки
Ropuido 20 mg film-coated tablets
Ропуидо 40 mg филмирани таблетки
Ropuido 40 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg, 10 mg, 20 mg или 40 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций (*rosuvastatin calcium*)).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

Всяка филмирана таблетка от 5 mg съдържа 101,86 mg лактоза монохидрат.
Всяка филмирана таблетка от 10 mg съдържа 96,79 mg лактоза монохидрат.
Всяка филмирана таблетка от 20 mg съдържа 193,57 mg лактоза монохидрат.
Всяка филмирана таблетка от 40 mg съдържа 174,98 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Ропуидо 5 mg филмирани таблетки: жълти кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с релефно обозначение „ROS“ над „5“ от едната страна, с диаметър 7 mm.

Ропуидо 10 mg филмирани таблетки: розови кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с релефно обозначение „ROS“ над „10“ от едната страна, с диаметър 7 mm.

Ропуидо 20 mg филмирани таблетки: розови кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с релефно обозначение „ROS“ над „20“ от едната страна, с диаметър 9 mm.

Ропуидо 40 mg филмирани таблетки: розови елипсовидни, двойноизпъкнали филмирани таблетки с релефно обозначение „ROS“ от едната страна и „40“ от другата, с размери 6,8 x 11,4 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хиперхолестеролемия

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Възрастни, юноши и деца на възраст 6 години или повече с първична хиперхолестеролемия (тип IIa включително хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия) или смесена дислипидемия (тип IIb) като допълнение към диетата, когато резултатът от диетата и други нефармакологични лечения (напр. физически упражнения, намаляване на теглото) не е задоволителен.

Възрастни, юноши и деца на възраст 6 години или повече с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнение към диетата и други липидо-понижаващи лечения (напр. LDL афереза) или когато това лечение не е подходящо.

Предотвратяване на сърдечносъдови събития
Предотвратяване на сериозни сърдечносъдови събития при пациенти, за които е установен висок риск от първо сърдечносъдово събитие (вж. точка 5.1), като допълнение към коригирането на други рискови фактори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Преди започване на лечението пациентът трябва да бъде поставен на стандартна диета за понижаване на холестерола, която трябва да продължи по време на лечението. Дозата трябва да се определи индивидуално в зависимост от целта на лечението и повлияването на пациента, като се използват съвременните насоки на консенсуса.

Ропуидо може да се прилага по всяко време на деня със или без храна.

Дозировка

Лечение на хиперхолестеролемия
Препоръчителната начална доза е 5 или 10 mg перорално веднъж дневно, при пациенти, които не са приемали статини, или при пациенти, преминали от друг ихибитор на HMG-CoA редуктазата. При избора на начална доза трябва да се вземат предвид нивото на холестерола на всеки отделен пациент и бъдещия сърдечносъдов риск, както и потенциалния риск от нежелани реакции (вж. по-долу). При необходимост дозата може да се коригира, като се премине на следващото дозово ниво след 4 седмици (вж. точка 5.1). Предвид повишената честота на докладване на нежелани реакции при доза от 40 mg в сравнение с по-ниски дози (вж. точка 4.8), окончателно титриране до максималната доза от 40 mg трябва да се обмисля само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия с висок сърдечносъдов риск (особено при тези с фамилна хиперхолестеролемия), които целта на лечението при 20 mg не се постига и при които ще се извършва рутинно проследяване (вж. точка 4.4). При започване на лечение с доза 40 mg се препоръчва постоянно наблюдение на пациента от специалист.

Предотвратяване на сърдечносъдови събития
В проучването върху намаляване на риска от сърдечносъдови събития, използваната доза е била 20 mg дневно (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация
Използването в педиатричната популация трябва да се извършва само от специалисти.

Деца и юноши от 6 до 17 години (етап <II-V по Tanner)
Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия
При деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия обичайната начална доза е 5 mg дневно.

- При деца на възраст от 6 до 9 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия обичайният дозов диапазон е 5-10 mg перорално веднъж дневно. Безопасността и ефикасността на дози по-големи от 10 mg не са проучвани при тази популация.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- При деца на възраст от 10 до 17 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия обичайният дозов диапазон е 5-20 mg перорално веднъж дневно. Безопасността и ефикасността на дози по-големи от 20 mg не са проучвани при тази популация.

Увеличението на дозата трябва да се извършва в зависимост от индивидуалния отговор и поносимостта при педиатрични пациенти, както е препоръчано от препоръките за лечение на деца (вж. точка 4.4). Децата и юношите трябва да бъдат поставени на стандартна диета за понижаване на холестерола преди започване на лечението с розувастатин; тази диета трябва да продължи по време на лечението с розувастатин.

<u>Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия</u>
При деца на възраст от 6 до 17 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия препоръчителната максимална доза е 20 mg веднъж дневно.

Препоръчва се начална доза от 5 до 10 mg веднъж дневно, в зависимост от възрастта, теглото и предишното използване на статини. Увеличението до максималната доза от 20 mg веднъж дневно трябва да се извършва в зависимост от индивидуалния отговор и поносимостта при педиатрични пациенти, както е препоръчано от препоръките за лечение на деца (вж. точка 4.4). Децата и юношите трябва да бъдат поставени на стандартна диета за понижаване на холестерола преди започване на лечението с розувастатин; тази диета трябва да продължи по време на лечението с розувастатин.
Опитът с други дози, различни от 20 mg, е ограничен при тази популация.

Таблетката от 40 mg не е подходяща за използване при педиатрични пациенти.

<u>Деца под 6-годишна възраст</u>
Безопасността и ефикасността при употреба при деца на възраст под 6 години не са проучени. Ето защо Ропуидо не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 6 години.

Употреба при пациенти в старческа възраст
При пациенти > 70 години се препоръчва начална доза от 5 mg (вж. точка 4.4). Не е необходимо друго коригиране на дозата във връзка с възрастта.

Дозировка при пациенти с бъбречна недостатъчност
Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Препоръчителната начална доза при пациенти с умерено бъбречно увреждане е 5 mg (креатининов клирънс <60 ml/min). Дозата от 40 mg е противопоказана при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Използването на Ропуидо при пациенти с тежко бъбречно увреждане е противопоказано за всички дози (вж. точки 4.3 и 5.2).

Дозировка при пациенти с чернодробно увреждане
Не е наблюдавано увеличение на системната експозиция на розувастатин при пациенти с резултати от 7 или по-ниски по скалата на Child-Pugh. Повишена системна експозиция обаче е наблюдавана при пациенти с резултати от 8 и 9 по скалата на Child-Pugh (вж. точка 5.2). При тези пациенти трябва да се има предвид оценката на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Няма опит при пациенти с резултати над 9 по скалата на Child-Pugh. Ропуидо е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Раса
Повишена системна експозиция е наблюдавана при пациенти от азиатската раса (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Препоръчителната начална доза за пациенти от азиатски произход е 5 mg. Доза от 40 mg е противопоказана при тези пациенти.

Генетични полиморфизми

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Показано е, че генотиповете SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA са свързани с повишаване на експозицията на розувастатин. За пациентите, за които е известно, че имат генотип c.521CC или c.421AA , се препоръчва половината от обичайната препоръчителна доза и максимална еднократна дневна доза от 20 mg Ропуидо (вж.точки 4.4, 4.5 и 5.2).

Дозировка при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия
Препоръчителната начална доза при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия е 5 mg (вж. точка 4.4).
При някои от тези пациенти дозата от 40 mg е противопоказана (вж. точка 4.3)

Едновременно лечение
Розувастатин е субстрат на различни транспортни протеини (напр. OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се увеличава, когато Ропуидо се прилага едновременно с някои лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на розувастатин поради взаимодействия с тези транспортни протеини (напр. циклоспорин и някои протеазни инхибитори, включително комбинации от ритонавир с атазанавир, лопинавир и/или типранавир; вж. точки 4.4 и 4.5). Когато е възможно, трябва да се обмисли приложението на алтернативни лекарства, и, ако е необходимо, да се помисли за временно преустановяване на лечението с Ропуидо. В ситуации, при които едновременно приложение на тези лекарствени продукти с Ропуидо е неизбежно, трябва да се обмислят внимателно ползата и рискът от едновременното лечение, както и коригиране на дозата на Ропуидо (вж. точка 4.5)

Начин на приложение
За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Ропуидо е противопоказан:
- При пациенти със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- При пациенти с активно чернодробно заболяване, включително неуточнено, персистиращо повишение на серумните трансаминази и всяко повишение на серумната трансаминаза над 3 пъти над горната граница на нормата (ULN).
- При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min).
- При пациенти с миопатия.
- При пациенти приемащи едновременно софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.5).

- При пациенти, приемащи едновременно циклоспорин.
- По време на бременност, кърмене и при жени с детероден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки.

Дозата от 40 mg е противопоказана при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори включват:
- умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс <60 ml/min)
- хипотиреоидизъм
- персонална или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- анамнеза за мускулна токсичност с друг индуктор на HMG-CoA редуктазата или фибрат
- злоупотреба с алкохол
- ситуации, при които може да възникне повишаване в плазмените нива
- пациенти от азиатската раса
- едновременна употреба на фибрати.

(вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху бъбреците
При пациенти, лекувани с високи дози Ропуидо, по-специално 40 mg, е наблюдавана протеинурия, установена при изследване с тест-ленти, предимно от тубуларен произход, и, в повечето случаи, с преходен или интермитентен характер. Протеинурията не е доказана като прогностична за остро или прогресивно бъбречно заболяване (вж. точка 4.8). Съобщената честота на сериозни бъбречни събития в пост-маркетинговия период е по-висока при доза от 40 mg. Трябва да се обмисли оценка на бъбречната функция по време на рутинно проследяване на пациентите, лекувани с доза от 40 mg.

Ефекти върху скелетната мускулатура
Ефекти върху скелетната мускулатура, например миалгия, миопатия и рядко рабдомиолиза, са съобщавани при пациенти, лекувани с Ропуидо с всички дози и по-специално с дози > 20 mg. Много редки случаи на рабдомиолиза са съобщавани при употребата на езетимиб в комбинация с инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Фармакодинамично взаимодействие не може да бъде изключено (вж. точка 4.5) и трябва да се внимава при комбинираната им употреба. Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, съобщената честота на свързаната с Ропуидо рабдомиолиза в пост-маркетинговата употреба е по-висока при доза 40 mg.

Измерване на креатин киназата
Креатин киназата (CK) не трябва да се измерва след физическо натоварване или при наличието на друга вероятна причина за нейното увеличение, което може да затрудни тълкуването на резултатите. Ако нивата на CK са значително повишени в началото (> 5 пъти горната граница на нормата) необходимо е да се извършва изследване за потвърждаване на резултата в рамките на 5–7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходното ниво на CK >5 пъти горната граница на нормата, лечението не трябва да се започва.

Преди лечението
Ропуидо, както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори включват:

- бъбречно увреждане
- хипотиреоидизъм
- персонална или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- анамнеза за мускулна токсичност с друг индуктор на HMG-CoA редуктазата или фибрат
- злоупотреба с алкохол
- възраст >70 години
- ситуации, при които може да възникне повишаване в плазмените нива (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2)
- едновременна употреба на фибрати.

При такива пациенти рискът от лечението трябва да се прецени спрямо възможните ползи и се препоръчва клинично проследяване. Ако нивата на CK са значително повишени (> 5 пъти горната граница на нормата) при изходното ниво, лечението не трябва да започва.

По време на лечението
Пациентите трябва да бъдат помолени да съобщават веднага необяснима мускулна болка, слабост или крампи, особено ако е свързано с неразположение или повишена температура. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на CK. Лечението трябва да се преустанови, ако нивата на CK са значително повишени (> 5 пъти горната граница на нормата) или ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт (дори и ако нивата на CK са ≤ 5 пъти горната граница на нормата). Ако симптомите отшумят и нивата на CK се нормализират, може да се обмисли повторно въвеждане на Ропуидо или алтернативен

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

инхибитор на HMG-CoA редуктазата при най-ниската доза с внимателно проследяване. Рутинно наблюдение на нивата на СК при асимптоматични пациенти не е оправдано. По време на или след лечение със статини, включително розувастатин, има много редки съобщения за имунно-медиирана некротизираща миопатия (IMNM).
IMNM клинично се характеризира с проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които продължават да съществуват въпреки прекъсване на лечението със статини.

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират de novo или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на Ропуидо трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

В клинични проучвания липсват данни за повишени ефекти върху скелетната мускулатура при малък брой от пациентите, лекувани с Ропуидо и съпътстващо лечение. Увеличение в честотата на миозит и миопатия обаче се наблюдава при пациенти, приемащи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, заедно с производни на фибриновата киселина, включително гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови противогъбични средства, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от миопатия, когато се прилага едновременно с някои инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Следователно комбинацията на Ропуидо и гемфиброзил не се препоръчва. Ползата от по-нататъшни изменения в нивата на липидите от комбинираното използване на Ропуидо с фибрати или ниацин трябва да бъде внимателно преценена спрямо потенциалните рискове от тези комбинации. Дозата от 40 mg е противопоказана при едновременна употреба на фибрат (вж. точки 4.5 и 4.8).

Ропуидо не трябва да се прилага едновременно с формулировки на фузидовата киселина със системно действие или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които употребата на фузидова киселина със системно действие се счита за съществена, лечението със статини трябва да се прекрати за цялото времетраене на лечението с фузидова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително смъртни случаи) при пациенти, получаващи комбинация от фузидова киселина и статини (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат съветвани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако получат някакви симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност. Лечението със статини може да бъде повторно въведено седем дни след последната доза фузидова киселина. При изключителни обстоятелства, когато е необходима продължителна системна експозиция на фузидова киселина, напр. за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно прилагане на Ропуидо и фузидова киселина трябва да се обмисля за всеки отделен случай и под строго медицинско наблюдение.

Ропуидо не трябва да се използва при пациенти с остро, тежко състояние, предполагащо миопатия или предразполагащо към развитие на бъбречна недостатъчност вследствие на рабдомиолиза (напр. сепсис, хипотензия, значителна оперативна интервенция, травма, тежки метаболитни, ендокринни и електролитни нарушения, или неконтролирани гърчове).

<u>Тежки кожни нежелани реакции</u>
При лечение с розувастатин се съобщава за тежки кожни нежелани реакции, включващи синдром на Stevens Johnson (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход. При предписването на лекарствения продукт пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат наблюдавани с повишено внимание. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тази реакция, приложението на Ропуидо трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Ако пациентът е развил сериозна реакция, като например SJS или DRESS при употребата на Ропуидо, лечението с Ропуидо не трябва никога да се подновява при този пациент.

Ефекти върху черния дроб
Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Ропуидо трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които приемат прекомерни количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

Препоръчително е да се правят функционални чернодробни изследвания преди и 3 месеца след започване на лечението. Лечението с Ропуидо трябва да се преустанови или дозата да се намали, ако нивото на серумните трансаминази превишава 3 пъти горната граница на нормата. Съобщаваната честота за сериозни чернодробни събития (състоящи се основно от повишени чернодробни трансаминази) в пост-маркетинговия период е по-висока при доза 40 mg.

При пациенти с вторична хиперхолестеролемия, причинена от хипотиреоидизъм или нефротичен синдром, основното заболяване трябва да се лекува преди започване на лечение с Ропуидо.

Раса
Фармакокинетични проучвания показват увеличение на експозицията при пациенти от азиатската раса в сравнение с представителите на бялата раса (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Протеазни инхибитори
Повишена системна експозиция на розувастатин е наблюдавана при пациенти, получаващи розувастатин едновременно с различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се имат предвид ползата от понижаване на липидите чрез използване на Ропуидо при пациенти с HIV, получаващи протеазни инхибитори, и потенциала за увеличаване на плазмените концентрации на розувастатин при започване и увеличаване на дозата на Ропуидо при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Едновременното използване с някои протеазни инхибитори не се препоръчва, освен ако дозата на Ропуидо не се коригира. (Вж. точки 4.2 и 4.5).

Лактозна непоносимост
Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Интерстициална белодробна болест
Единични случаи на интерстициална белодробна болест са съобщени при употреба на някои статини, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Заболяването се проявява с диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото здравословно състояние (умора, загуба на тегло и повишена температура). Ако има съмнение за развитие на интерстициална белодробна болест, лечението със статини трябва да се преустанови.

Захарен диабет
Някои данни показват, че статините като клас повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти, изложени на висок риск от развитие на диабет, може да доведе до ниво на хипергликемия, при което е подходящо прилагането на лечение за диабет. Този риск обаче се компенсира от намаляване на съдовия риск при приемане на статини и затова не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Пациентите, изложени на риск (глюкоза на гладно 5,6–6,9 mmol/l, ИТМ >30 kg/m^2 повишено ниво на триглицериди, хипертония), трябва да се проследяват клинично и биохимично съгласно националните насоки.
В проучването JUPITER съобщаваната обща честота на захарен диабет е 2,8% при розувастатин и 2,3% при плацебо, най-вече при пациенти с глюкоза на гладно 5,6–6,9 mmol/l.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Педиатрична популация
Оценката на линеен растеж (височина), тегло, ИТМ (индекс на телесна маса) и вторични характеристики на половото съзряване по Tanner при педиатрични пациенти от 6- до 17-годишна възраст, приемащи розувастатин, е ограничена до период от две години. След две години на лечение в проучването не се наблюдава ефект върху растежа, теглото, ИТМ или половото съзряване (вж. точка 5.1).

В клинично проучване на деца и юноши, получаващи розувастатин в продължение на 52 седмици, повишение на CK > 10 пъти горната граница на нормата и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност се наблюдават по-често в сравнение с наблюдения в клинични проучвания при възрастни (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въздействие на едновременно приложени лекарствени продукти върху розувастатин

Инхибитори на транспортните протеини: Розувастатин е субстрат за някои транспортни протеини, включително транспортера на чернодробно захващане OATP1B1 и ефлуксния транспортер BCRP. Едновременното приложение на Ропуидо с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортни протеини, може да доведе до повишени плазмени концентрации на розувастатин и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5 Таблица 1).

Циклоспорин: При едновременно лечение с Ропуидо и циклоспорин, стойностите на AUC на розувастатин са били средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вж. Таблица 1). Ропуидо е противопоказан при пациенти, приемащи едновременно циклоспорин (вж. точка 4.3). Едновременното приложение не е повлияло на плазмените концентрации на циклоспорин.

Протеазни инхибитори: Въпреки че точният механизъм на взаимодействие е неизвестен, едновременното приложение на протеазен инхибитор може силно да увеличи експозицията на розувастатин (вж. Таблица 1). Например във фармакокинетично проучване, едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт на два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) при здрави доброволци се свързва с приблизително три- и седемкратно увеличение съответно на AUC и Cmax на розувастатин. Едновременната употреба на Ропуидо и някои комбинации на протеазни инхибитори може да се обсъди след внимателна преценка на корекциите на дозата на Ропуидо въз основа на очакваното увеличение на експозицията на розувастатин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5 Таблица 1).

Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти: Едновременното приложение на Ропуидо и гемфиброзил е довело до двукратно увеличение на Cmax и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4).
Въз основа на данните от проучвания на специфични взаимодействия, не се очаква значимо фармакокинетично взаимодействие с фенофибрат, въпреки че може да настъпи фармакодинамично взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и липидопонижаващи дози (> или равна на 1 g/ден) на ниацин (никотинова киселина) увеличават риска от миопатия, когато се прилагат едновременно с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, вероятно защото могат да предизвикат миопатия, когато се прилагат самостоятелно. Дозата от 40 mg е противопоказана при едновременна употреба на фибрат (вж. точки 4.3 и 4.4). Тези пациенти също трябва да започнат с доза от 5 mg.

Езетимиб: Едновременното използване на 10 mg Ропуидо и 10 mg езетимиб води до увеличение от 1,2 пъти на AUC на розувастатин при пациенти с хиперхолестеролемия (Таблица 1). Не може да се изключи обаче фармакодинамично взаимодействие между Ропуидо и езетимиб по отношение на нежеланите реакции (вж. точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Антиациди: Едновременното дозиране на Ропуидо с антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид, води до намаляване на плазмената концентрация на розувастатин с приблизително 50%. Този ефект отслабва, когато антиацид се дава 2 часа след Ропуидо. Клиничното значение на това взаимодействие не е проучвано.

Еритромицин: Едновременната употреба на Ропуидо и еритромицин води до намаление с 20% на AUC и намаление с 30% на Cmax на розувастатин. Това взаимодействие може да се дължи на повишен чревен мотилитет, причинен от еритромицин.

Ензими на системата цитохром P450: Резултати от *in vitro* и *in vivo* проучвания показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. В допълнение, розувастатин е слаб субстрат за тези изоензими. Следователно не се очакват лекарствени взаимодействия, произтичащи от цитохром P450-медииран метаболизъм. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

Тикагрелор
Тикаргелор може да повлияе бъбречната екскреция на розувастатин, увеличавайки риска от кумулиране на розувастатин. Въпреки че точният механизъм не е известен, в някои случаи едновременното приложение на тикаргелор и розувастатин води до намаляване на бъбречната функция, повишено ниво на CPK и рабдомиолиза.

Взаимодействия, изискващи коригиране на дозата на розувастатин (вж. също Таблица 1):
Когато е необходимо едновременно приложение на Ропуидо с други лекарствени продукти, за които се знае, че увеличават експозицията на розувастатин, дозите на Ропуидо трябва да бъдат коригирани. Започнете с доза от 5 mg веднъж дневно на Ропуидо, ако очакваното увеличение на експозицията (AUC) е приблизително 2-кратно или по-високо. Максималната дневна доза на Ропуидо трябва да се коригира така, че очакваната експозиция на розувастатин да не е вероятно да надвиши тази на дневна доза от 40 mg на Ропуидо, приета без взаимодействащи лекарствени продукти, например доза от 20 mg на Ропуидо с гемфиброзил (1,9-кратно увеличение) и доза от 10 mg на Ропуидо в комбинация с ритонавир/атазанавир (3,1-кратно увеличение).

Ако се наблюдава, че лекарственият продукт повишава AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти, началната доза не трябва да се намалява, но трябва да се подхожда с внимание, ако дозата на Ропуидо се повиши над 20 mg.

Таблица 1 Влияние на едновременно прилагани лекарствени продукти върху експозицията на розувастатин (AUC; в низходящ ред по сила) от публикувани клинични проучвания

Повишаване на AUC на розувастатин 2 пъти или повече от 2 пъти		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	**Дозов режим на розувастатин**	**Промяна в AUC на розувастатин***
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg-100 mg-100 mg) + воксилапревир (100 mg) веднъж дневно за 15 дни	10 mg, еднократна доза	7,4-кратно ↑
Циклоспорин 75 mg BID до 200 mg BID, 6 месеца	10 mg OD, 10 дни	7,1-кратно ↑
Даролутамид 600 mg BID, 5 дни	5 mg еднократна доза	5,2 -кратно ↑
Регорафениб 160 mg OD, 14 дни	5 mg, еднократна доза	3,8-кратно ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg OD, 8 дни	10 mg, еднократна доза	3,1-кратно ↑
Роксадустат 200 mg QOD	10 mg, еднократна доза	2,9-кратно ↑

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Велпатасвир 100 mg OD	10 mg, еднократна доза	2,7-кратно ↑
Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ Ритонавир 100 mg OD/дасабувир 400 mg BID, 14 дни	5 mg, еднократна доза	2,6-кратно ↑
Терифлуномид	не е налично	2,5-кратно ↑
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg OD, 11 дни	10 mg, еднократна доза	2,3-кратно ↑
Глекапревир 400mg/пибрентасвир 120 mg OD, 7 дни	5 mg OD, 7 дни	2,2-кратно ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg BID, 17 дни	20 mg OD, 7 дни	2,1-кратно ↑
Капматиниб 400mg BID	10 mg, еднократна доза	2,1-кратно ↑
Клопидогрел 300 mg натоварваща, последвана от 75 mg след 24 часа	20 mg, еднократна доза	2-кратно ↑
Фостаматиниб 100 mg, два пъти дневно	20 mg, еднократна доза	2,0-кратно ↑
Фебуксостат 120 mg OD	10 mg, еднократна доза	1,9-кратно ↑
Тафамидис 61 mg BID на ден 1 и 2, последвано от OD на ден 3 и 9	10 mg, еднократна доза	2,0-кратно ↑
Гемфиброзил 600 mg BID, 7 дни	80 mg, еднократна доза	1,9-кратно ↑
Повишаване на AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	**Дозов режим на розувастатин**	**Промяна в AUC на розувастатин***
Елтромбопаг 75 mg OD, 5 дни	10 mg, еднократна доза	1,6-кратно ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg BID, 7 дни	10 mg OD, 7 дни	1,5-кратно ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg BID, 11 дни	10 mg, еднократна доза	1,4-кратно ↑
Дронедарон 400 mg BID	Не е налично	1,4-кратно ↑
Итраконазол 200 mg OD, 5 дни	10 mg, еднократна доза	**1,4-кратно ↑
Езетимиб 10 mg OD, 14 дни	10 mg OD, 14 дни	**1,2-кратно ↑
Понижаване на AUC на розувастатин		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	**Дозов режим на розувастатин**	**Промяна в AUC на розувастатин***
Еритромицин 500 mg QID, 7 дни	80 mg, еднократна доза	20% ↓
Байкалин 50 mg TID, 14 дни	20 mg, еднократна доза	47% ↓

*Данните, дадени като промяна x-кратно, представляват просто съотношение на едновременното и самостоятелното приложение на розувастатин. Данните, дадени като % промяна, представляват % разлика в сравнение с розувастатин самостоятелно.
Увеличението е показано с „↑“, а намалението с „↓“.
**Проведени са няколко проучвания за взаимодействия при различни дози на розувастатин, таблицата показва най-значимото съотношение
AUC = площ под кривата; OD = веднъж дневно; BID = два пъти дневно; TID = три пъти дневно; QID = четири пъти дневно; QOD = през ден

Следните лекарствени продукти/комбинации не оказват клинично значим ефект върху AUC на розувастатин при едновременно приложение: Алеглитазар 0,3 mg приложение за 7 дни; Фенофибрат 67 mg 7 дни приложение три пъти дневно; Флуконазол 200 mg 11 дни приложение

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

веднъж дневно; Фозампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg 8 дни приложение два пъти дневно; Кетоконазол 200 mg 7 дни приложение два пъти дневно; Рифампин 450 mg 7 дни приложение веднъж дневно; Силимарин 140 mg 5 дни приложение три пъти дневно.

Въздействие на розувастатин върху едновременно прилагани лекарствени продукти

Антагонисти на витамин К: Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започването на лечение или повишаване на дозата на Ропуидо при пациенти, лекувани едновременно с антагонисти на витамин К (напр. варфарин или друг кумаринов антикоагулант) може да доведе до увеличаване на международното нормализирано съотношение (INR). Прекъсване на лечението или намаляване на дозата на Ропуидо може да доведе до намаляване на INR. В такива ситуации е желателно подходящо мониториране на INR.

Перорални контрацептиви/хормонозаместваща терапия (HRT): Едновременното приложение на Ропуидо и перорални контрацептиви води до увеличение на AUC на етинил естрадиол и норгестрел съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени нива трябва да се вземат предвид при дозировката на перорални контрацептиви. Липсват фармакокинетични данни при пациенти, които приемат едновременно Ропуидо и HRT, и следователно подобен ефект не може да се изключи. Въпреки това комбинацията е широко използвана при жени, участващи в клинични проучвания, и се понася добре.

Други лекарствени продукти:
Дигоксин: Въз основа на данните от проучвания за специфични взаимодействия, не се очаква клинично значимо взаимодействие с дигоксин.
Фузидова киселина: Проучвания за взаимодействие на розувастатин и фузидова киселина не са провеждани. Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи при едновременното приложение на фузидова киселина със системно действие и статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамичен, фармакокинетичен или и двата) все още не е известен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително смъртни случаи) при пациенти, получаващи тази комбинация.

Ако е необходимо лечение с фузидова киселина със системно действие, лечението с Ропуидо трябва да се преустанови по време на продължителността на лечението с фузидова киселина. **Вижте също точка 4.4.**

Педиатрична популация: Проучвания на взаимодействията са провеждани само при възрастни. Степента на взаимодействие в педиатричната популация не е известна.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Ропуидо е противопоказан по време на бременност и кърмене.
Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция.

Бременност
Тъй като холестеролът и други продукти на биосинтеза на холестерол са от съществено значение за развитието на плода, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата надвишава предимството на лечението по време на бременност. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Ако пациентка забременее по време на употребата на този продукт, лечението трябва да бъде преустановено незабавно.

Кърмене
Ограничени данни от публикувани доклади показват, че розувастатин присъства в човешката кърма. Розувастатин се отделя в млякото на плъхове. Поради механизма на действие

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Ропуидо, съществува потенциален риск от нежелани реакции при кърмачето. Ропуидо е противопоказан по време на кърмене.

Фертилитет
Няма известни ефекти върху фертилитета след употребата на розувастатин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за установяване на ефекта на Ропуидо върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, въз основа на фармакодинамичните си свойства, Ропуидо е малко вероятно да повлияе на тези способности. При шофиране или работа с машини трябва да се вземе предвид, че по време на лечението може да се появи световъртеж.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при розувастатин, обикновено са леки и преходни. В контролирани клинични проучвания по-малко от 4% от пациентите, лекувани с Ропуидо, са изтеглени поради нежелани реакции.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции
Въз основа на данните от клинични проучвания и обширния пост-маркетингов опит, в следващата таблица е представен профилът на нежеланите реакции на розувастатин. Нежеланите реакции, изброени по-долу, са групирани по честота и системо-органни класове (SOC).

Честотите на нежеланите лекарствени реакции са групирани съгласно следната конвенция: чести (от ≥1/100 до <1/10); нечести (от ≥1/1000 до <1/100); редки (от ≥1/10 000 до <1/1000); много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2. Нежелани реакции на базата на данни от клинични проучвания и пост-маркетинговия опит

Системо-органен клас	**Чести**	**Нечести**	**Редки**	**Много редки**	**С неизвестна честота**
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения		
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствител-ност, включително ангиоедем		
Нарушения на ендокринната система	Захарен диабет[1]				
Психични нарушения					Депресия
Нарушения на нервната система	Главо-болие Виене на свят			Полиневро-патия Загуба на памет	Периферната невропатия Нарушения на съня (включително безсъние и кошмари) Миастения

					гравис
Нарушения на очите					Очна миастения
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения					Кашлица Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Запек Гадене Коремна болка		Панкреатит		Диария
Хепатобилиарни нарушения			Повишени стойности на чернодробните трансаминази	Жълтеница Хепатит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус Обрив Уртикария			Синдром на Stevens-Johnson Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия		Миопатия (включително миозит) Рабдомиолиза Лупус-подобен синдром Разкъсване на мускулите	Артралгия	Нараняване на сухожилие, понякога усложнено от разкъсване Имуномедиирана некротизираща миопатия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Хематурия	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения				Оток

[1] Честотата ще зависи от наличието или липсата на рискови фактори (кръвна глюкоза на гладно ≥ 5,6 mmol/l, ИТМ> 30 kg/m^2, повишено ниво на триглицеридите, анамнеза за хипертония).

Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, честотата на нежеланите лекарствени реакции проявява тенденция да бъде зависима от дозата.

Ефекти върху бъбреците: При пациенти, лекувани с Ропуидо, е наблюдавана протеинурия, установена с изследване с тест-ленти и основно с тубуларен произход. В определени моменти от лечението при <1 % от пациентите на 10 и 20 mg, и при приблизително 3% от пациентите, лекувани с 40 mg, са наблюдавани промени в изследванията за протеин в урината от липсващи до следи до ++ или повече. При доза от 20 mg е наблюдавана незначителна промяна от липса или

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

следи до + . В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно в хода на лечението. Преглед на данните от клинични проучвания и пост-маркетинговия опит до момента не установява причинно-следствена връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

Хематурия е наблюдавана при пациенти, лекувани с Ропуидо, и данните от клиничните проучвания показват, че появата е ниска.

Ефекти върху скелетната мускулатура: Ефекти върху скелетната мускулатура, например миалгия, миопатия (включително миозит) и по-рядко рабдомиолиза със или без остра бъбречна недостатъчност, са съобщавани при пациенти, лекувани с Ропуидо с всички дози и по-специално с дози > 20 mg.
Свързано с дозировката увеличение на нивата на СК е наблюдавано при пациенти, приемащи розувастатин; по-голямата част от случаите са леки, асимптоматични и преходни. Ако нивото на СК се повиши (>5 пъти горната граница на нормата), лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).

Ефекти върху черния дроб: Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, свързано с дозата увеличение на трансаминазите се наблюдава при малък брой пациенти, приемащи розувастатин; по-голямата част от случаите са леки, асимптоматични и преходни.
Следните нежелани реакции са съобщени при някои статини:

- Сексуална дисфункция.
- Единични случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължително лечение (вж. точка 4.4).

Съобщаваните честоти за рабдомиолиза, сериозни бъбречни събития и сериозни чернодробни събития (състоящи се основно от повишени чернодробни трансаминази) са по-високи при доза от 40 mg.

Педиатрична популация
Повишение на креатин киназата > 10 пъти горната граница на нормата и мускулни симптоми след физически упражнения или повишена физическа активност са наблюдавани по-често при 52-седмично клинично проучване на деца и юноши в сравнение с възрастни (вж. точка 4.4). По отношение на останалите аспекти, профилът на безопасност на розувастатин е сходен при деца и юноши в сравнение с възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение в случай на предозиране. В случай на предозиране, пациентът трябва да се лекува симптоматично и при необходимост да се приложи поддържащо лечение. Чернодробната функция и нивата на СК трябва да се наблюдават. Хемодиализата е малко вероятно да бъде от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, регулиращи липидите, инхибитори на HMG-CoA редуктаза
АТС код: C10AA07

Механизъм на действие
Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, ензим, ограничаващ скоростта, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонат, прекурсор на холестерола. Основното място на действие на розувастатин е черният дроб, целевият орган за понижаване на холестерола.

Розувастатин увеличава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност, като засилва поглъщането и катаболизма на LDL, и инхибира чернодробната синтеза на VLDL, като по този начин намалява общия брой на VLDL и LDL частиците.

Фармакодинамични ефекти
Ропуидо намалява повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите, и повишава HDL-холестерола. Той също понижава ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и повишава ApoA-I (вж. Таблица 3). Ропуидо също понижава LDL-C/HDL-C, общия C/HDL-C и съотношенията nonHDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-I.

Таблица 3 Отговор към дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип IIa и IIb) (коригирана средна процентна промяна от изходното ниво)

Доза	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Терапевтичен ефект се получава в рамките на 1 седмица след започване на лечението и 90% от максималния отговор се постига за 2 седмици. Максималният отговор обикновено се постига след 4 седмици и след това се поддържа.

Клинична ефикасност и безопасност
Ропуидо е ефективен при възрастни хора с хиперхолестеролемия, със и без хипертриглицеридемия, независимо от раса, пол или възраст и при специални популации като диабетици или пациенти с фамилна хиперхолестеролемия.

Обобщени данни от фаза III показват, че розувастатин е ефективен при лечение на по-голямата част от пациентите с хиперхолестеролемия от тип IIa и IIb (средна изходна стойност на LDL-C около 4,8 mmol/l) според приетите от Европейската общност по атеросклероза прицелни стойности (EAS; 1998); около 80% от пациентите, лекувани с 10 mg, са достигнали прицелните стойности на EAS за нивата на LDL-C (<3 mmol/l).

В голямо проучване на 435 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са били дадени розувастатин от 20 mg до 80 mg с форсирано титриране на дозата. Всички дози показват благоприятен ефект върху липидните параметри и лечението към прицелните цели. След титриране с дневна доза от 40 mg (12 седмици на лечение), понижението на LDL-C е с 53%. Тридесет и три процента (33%) от пациентите са постигнали насоките на EAS за нивата на LDL-C (<3 mmol/l).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

В отворено проучване с форсирано титриране на дозата при 42 пациенти (включително 8 педиатрични пациенти) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е оценен отговорът им на розувастатин 20–40 mg. В общата популация средното понижение на LDL-C е 22%.

В клинични проучвания с ограничен брой пациенти, розувастатин е показал, че има допълнителен ефект при понижаване на триглицеридите, когато се използва в комбинация с фенофибрат, и при повишаване на нивата на HDL-C, когато се използва в комбинация с ниацин (вж. точка 4.4).

В мултицентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (METEOR), 984 пациенти между 45- и 70-годишна възраст и с нисък риск за исхемична болест на сърцето (дефиниран като риск по Framingham <10% в продължение на 10 години), със средна стойност на LDL-C от 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), но със субклинична атеросклероза (открита чрез измерване на дебелината на коронарната интима-медия (CIMT)) са били рандомизирани на 40 mg розувастатин веднъж дневно или плацебо в продължение на 2 години. В сравнение с плацебо розувастатин значително забавя скоростта на прогресия на максималната CIMT в 12 участъка на каротидната артерия от -0,0145 mm/година [95% доверен интервал -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Промяната от изходното ниво е -0,0014 mm/година (-0,12%/година (незначимо)) за розувастатин в сравнение с прогресия от +0,0131 mm/година (1,12%/година (p<0,0001)) за плацебо. Все още не е доказана пряка корелация между намаляването на CIMT и намаляването на риска от сърдечносъдови събития. Наблюдаваната популация в METEOR е с нисък риск от исхемична болест на сърцето и не е представителна за целевата популация на Ропуидо 40 mg. Дозата от 40 mg трябва да се предписва само на пациенти с тежка хиперхолестеролемия с висок сърдечносъдов риск (вж. точка 4.2).

В проучването „Обосновка на употребата на статини в първичната профилактика: интервенционално проучване за оценяване на розувастатин“ (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, JUPITER) ефектът на розувастатин върху настъпването на значими атеросклеротични сърдечносъдови болестни събития е оценен при 17 802 мъже (≥50 години) и жени (≥60 години).
Участниците в проучването са били рандомизирани да получават плацебо (n=8901) или розувастатин 20 mg веднъж дневно (n=8901) и са проследявани за средна продължителност от 2 години.
Концентрацията на LDL-холестерола е била намалена с 45% (p<0,001) в групата на розувастатин в сравнение с групата на плацебо.

В последващ анализ на високорискова подгрупа с пациенти с изходен резултат на риска по Framingham > 20% (1558 пациенти) се наблюдава значително намаление в комбинираната крайна точка за сърдечносъдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда (p=0,028) при лечение с розувастатин спрямо плацебо. Абсолютното понижение на риска в честотата на събитията за 1000 пациенто-години е 8,8. Общата смъртност е непроменена в тази високорискова група (p=0,193). В последващ анализ на високорискова подгрупа с пациенти (общо 9302) с изходен резултат на риска по SCORE ≥ 5% (екстраполирани така, че да включва пациенти над 65 години) се наблюдава значително намаление в комбинираната крайна точка за сърдечносъдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда (p=0,0003) при лечение с розувастатин спрямо плацебо. Абсолютното понижение на риска в честотата на събитията за 1000 пациенто-години е 5,1. Общата смъртност е непроменена в тази високорискова група (p=0,076).

В проучването JUPITER е имало 6,6% пациенти на розувастатин и 6,2% пациенти на плацебо, които са прекратили употребата на изпитваното лекарство поради нежелана реакция. Най-честите нежелани реакции, които са довели до прекратяване на лечението, са били: миалгия (0,3% розувастатин, 0,2% плацебо), коремна болка (0,03% розувастатин, 0,02% плацебо) и обрив (0,02% розувастатин, 0,03% плацебо). Най-честите нежелани реакции с честота, голяма от или равна на тази при плацебо са инфекции на пикочните пътища (8,7%

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

розувастатин, 8,6% плацебо), назофарингит (7,6% розувастатин, 7,2% плацебо), болки в гърба (7,6% розувастатин, 6,9% плацебо) и миалгия (7,6% розувастатин, 6,6% плацебо).

Педиатрична популация

В двойно-сляпо, рандомизирано, мултицентрово, плацебо-контролирано, 12-седмично проучване (n=176, 97 момчета и 79 момичета), последвано от 40-седмично (n=173, 96 момчета и 77 момичета), отворено, фаза на титриране на дозата розувастатин, пациенти на възраст 10-17 години (етап II-V по Tanner, момичета поне една година след първата менструация) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия получават розувастатин 5, 10 или 20 mg дневно или плацебо за 12 седмици и след това всички получават розувастатин дневно в продължение на 40 седмици. При включване в проучването около 30% от пациентите са били на 10-13 години и приблизително 17%, 18%, 40% и 25% са съответно етап II, III, IV и V по Tanner.

LDL-C е намален с 38,3%, 44,6% и 50,0% от розувастатин съответно 5, 10 и 20 mg в сравнение с 0,7% за плацебо.

В края на 40-седмичното, отворено, с титриране до целта, дозиране до максимум 20 mg веднъж дневно проучване 70 от 173 пациенти (40,5%) са постигнали целта за LDL-C от по-малко от 2,8 mmol/l.

След 52 седмици на лечение в проучването не се наблюдава ефект върху растежа, теглото, ИТМ или половото съзряване (вж. точка 4.4). Това проучване (n=176) не е подходящо за сравняване на редки нежелани лекарствени реакции.

Розувастатин е проучен също и в 2-годишно отворено проучване с титриране до целта при 198 деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст от 6 до 17 години (88 момчета и 110 момичета, етап <II-V по Tanner). Началната доза за всички пациенти е 5 mg розувастатин веднъж дневно. При пациентите на възраст от 6 до 9 години (n=64) дозата може да се увеличи до максимална доза от 10 mg веднъж дневно, а при пациентите на възраст от 10 до 17 години (n=134) до максимална доза от 20 mg веднъж дневно.

След 24-месечно лечение с розувастатин средното процентно намаление на LS от изходната стойност при LDL-C е -43% (изходно ниво: 236 mg/dl, Месец 24: 133 mg/dl). За всяка възрастова група средното процентно намаление на LS от изходните стойности при LDL-C е -43% (изходно ниво: 234 mg/dl, Месец 24: 124 mg/dl), -45% (изходно ниво: 234 mg/dl, 124 mg/dl) и 35% (изходно ниво: 241 mg/dl, Месец 24: 153 mg/dl) съответно във възрастовите групи от 6 до <10, от 10 до <14 и от 14 до <18.

Розувастатин 5 mg, 10 mg и 20 mg също постига статистически значими средни изменения спрямо изходните стойности за следните второстепенни липидни и липопротеинови променливи: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non HDL C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Тези промени са в посока на подобряване на липидните отговори и се задържат в продължение на 2 години.

Не се наблюдава ефект върху растежа, теглото, ИТМ или половото съзряване след 24-месечно лечение (вж. точка 4.4).

Розувастатин е проучен в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово кръстосано проучване с 20 mg веднъж дневно спрямо плацебо при 14 деца и юноши (на възраст от 6 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Проучването включва активна 4-седмична въвеждаща хранителна фаза, през която пациентите са лекувани с розувастатин 10 mg, фаза на преход, състояща се от 6-седмичен период на лечение с 20 mg розувастатин, предшествана или последвана от 6-седмично лечение с плацебо, и 12-седмична поддържаща фаза, през която всички пациенти са лекувани с розувастатин

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

20 mg. Пациентите, участващи в проучването с езетимиб или афереза, са продължили лечението през цялото проучване.

Наблюдава се статистически значимо (p=0,005) понижение на LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl или 2,2 mmol /l) след 6-седмично лечение с розувастатин 20 mg спрямо плацебо. Наблюдават се статистически значими понижения на Total-C (20,1%, p=0,003), nonHDL-C (22,9%, p=0,003) и ApoB (17,1%, p=0,024). Понижения се наблюдават и в TG, LDL-C/HDL-C, Total-C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-1 след 6-седмично лечение с розувастатин 20 mg спрямо плацебо. Понижението на LDL-C след 6-седмично лечение с розувастатин 20 mg след 6-седмично лечение с плацебо се запазва за 12 седмици непрекъснато лечение. Един пациент има последващо намаление на LDL-C (8,0%), Total -C (6,7%) и non-HDL-C (7,4%) след 6-седмично лечение с 40 mg, започнато с титриране на дозата.

По време на отворено проучване, при удължено лечение с 20 mg розувастатин, за период до 90 седмици, при 9 от тези пациенти, намаляването на LDL-C се поддържа в границите от -12,1% до -21,3%.

При 7-те деца и юноши (на възраст от 8 до 17 години), които могат да бъдат оценени, от отвореното проучване с форсирано титриране с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (вж. по-горе), процентното намаление на LDL-C (21,0%), Total-C (19,2%) и non-HDL-C (21,0%) от изходното ниво след 6-седмично лечение с розувастатин 20 mg е в съответствие с това, наблюдавано в гореспоменатото проучване при деца и юноши с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с розувастатин във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, първична комбинирана (смесена) дислипидемия и при предотвратяване на сърдечносъдови събития (вж. точка 4.2 за информация относно използването в педиатричната популация).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Максималните плазмени концентрации на розувастатин се достигат около 5 часа след перорално приложение. Абсолютната бионаличност е приблизително 20%.

Разпределение
Розувастатин се поема в значителна степен в черния дроб, което е основното място на синтезиране на холестерол и отделяне на LDL-C. Обемът на разпределение на розувастатин е приблизително 134 l. Приблизително 90% от розувастатин се свързва с плазмените протеини, главно с албумин.

Биотрансформация
Розувастатин претърпява ограничен метаболизъм (приблизително 10%). *In vitro* проучвания на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че розувастатин е слаб субстрат за цитохром P450-обусловения метаболизъм. CYP2C9 е основният участващ изоензим, а 2C19, 3A4 и 2D6 участват в по-малка степен. Основните метаболити са N-дезметил и лактонови метаболити. Метаболитът N-дезметил е приблизително 50% по-малко активен от розувастатин, докато формата на лактон се счита за клинично неактивна. На розувастатин се дължи повече от 90% от активността на циркулиращия инхибитор на HMG-CoA редуктазен инхибитор.

Елиминиране
Приблизително 90% от дозата на розувастатин се екскретира непроменена във фекалиите (състоящо се от абсорбирано и неабсорбирано активно вещество), а останалата част се отделя в урината. Приблизително 5% се екскретира в непроменен вид в урината. Елиминационният

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

плазмен полуживот е около 19 часа. Елиминационният полуживот не се увеличава при по-високи дози. Геометричният среден плазмен клирънс е приблизително 50 литра/час (коефициент на вариация 21,7%). Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, чернодробното захващане на розувастатин включва мембранния транспортер OATP-C. Този транспортер е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

Линейност/нелинейност

Системната експозиция на розувастатин се увеличава пропорционално на дозата. Няма промяна във фармакокинетичните параметри след многократно ежедневно дозиране.

Специални популации

Възраст и пол: Възрастта и полът нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на розувастатин при възрастни. Експозицията при деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия изглежда подобна или по-ниска от тази при възрастни пациенти с дислипидемия (вж. „Педиатрична популация“ по-долу).

Раса: Фармакокинетични проучвания показват приблизително 2-кратно увеличение на средните стойности на AUC и Cmax при азиатската раса (японци, китайци, филипинци, виетнамци и корейци) в сравнение с представителите на бялата раса; индийците показват приблизително1,3-кратно увеличение на средните стойности на AUC и Cmax. Популационен фармакокинетичен анализ показва, че между индивидите на белите и черните групи няма клинично значими различия във фармакокинетиката.

Бъбречна недостатъчност: В проучване при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане, лекото до умерено бъбречно заболяване не е повлияло на плазмената концентрация на розувастатин или на метаболита N-дезметил. Пациенти с тежко увреждане (CrCl <30 ml/min) са имали 3-кратно повишаване на плазмената концентрация и 9-кратно повишаване на концентрацията на метаболита N-дезметил в сравнение със здрави доброволци. Стационарните плазмени концентрации на розувастатин при пациенти, подложени на хемодиализа, са приблизително 50% по-високи в сравнение със здрави доброволци.

Чернодробна недостатъчност: В проучване при пациенти с различна степен на чернодробно увреждане не са получени доказателства за повишена експозиция на розувастатин при пациенти с резултати от 7 или по-ниски по скалата на Child-Pugh. Въпреки това, двама пациенти с резултати от 8 и 9 по скалата на Child-Pugh показват увеличение на системната експозиция най-малко 2 пъти в сравнение с пациенти с по-ниски резултати по Child-Pugh. Няма опит при пациенти с резултати над 9 по скалата на Child-Pugh.

Генетични полиморфизми: Разпределението на инхибитори на HMG-CoA редуктазата, включително розувастатин, включва транспортните протеини OATP1B1 и BCRP, кодирани съответно от гените SLCO1B1 (OATP1B1) и ABCG2 (BCRP). Някои варианти на тези гени, като SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA са свързани с приблизително 1, 6 пъти по-висока експозиция на розувастатин (AUC) или 2, 4 пъти по-висока експозиция, съответно, в сравнение с генотипове SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. При пациенти, за които е известно, че имат такива генотипове (SLCO1B1 c.521CC или ABCG2 c.421AA), се препоръчва по-ниска дневна доза на Ропуидо.

Педиатрична популация: Две фармакокинетични проучвания с розувастатин (приложен под формата на таблетки) при педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст от 10 до 17 или от 6 до 17 години (общо 214 пациенти) показват, че експозицията при педиатрични пациенти изглежда сравнима или по-ниска от тази при възрастни пациенти. Експозицията на розувастатин е предвидима по отношение на дозата и времето за период от 2 години.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Специфични изследвания за въздействие върху hERG не са оценявани. Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция са, както следва: при проучвания за токсичност при многократно приложение са наблюдавани хистопатологични промени в черния дроб, които вероятно се дължат на фармакологичното действие на розувастатин, при мишки, плъхове и, в по-малка степен, с ефекти върху жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. В допълнение, тестикуларна токсичност е наблюдавана при маймуни и кучета при по-високи дози. Репродуктивна токсичност е налице при плъхове, за което се съди по намалената големина на котилото, теглото на котилото и преживяемостта при новородените, наблюдавани при токсични за майката дози, при системни експозиции няколко пъти над нивото на терапевтичната експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

<u>Сърцевина на таблетката:</u>
Микрокристална целулоза
Колоиден безводен силициев диоксид
Кросповидон
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

<u>Покритие на таблетката:</u>
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Лактоза монохидрат
Триацетин
Жълт железен оксид (E172) (само при таблетки от 5 mg)
Червен железен оксид (E172) (при таблетки от 10 mg, 20 mg и 40 mg)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Филмираните таблетки са опаковани в алуминий/алуминиеви блистери.
Предлагат се кутии, съдържащи 28 и 30 филмирани таблетки в блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče, Словения
имейл: info@alkaloid.si

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ропуидо 5 mg филмирани таблетки Рег. № 20180344
Ропуидо 10 mg филмирани таблетки Рег. № 20180345
Ропуидо 20 mg филмирани таблетки Рег. № 20180346
Ропуидо 40 mg филмирани таблетки Рег. № 20180347

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18.12.2018г.
Дата на последно подновяване: 22.11.2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2025

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •