

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Розистат 10 mg филмирани таблетки  
Rosistat 10 mg film-coated tablets

Розистат 20 mg филмирани таблетки  
Rosistat 20 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение I	
Към Рег. №	20130187/88
Разрешение №	71272-3 / 05-03-2026
BG/MA/MP -	
Производство №	

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Розистат съдържа 10 mg или 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*), като розувастатин калций (*as rosuvastatin calcium*).

Всяка таблетка Розистат 10 mg съдържа 101,3 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка Розистат 20 mg съдържа 202,61 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък помощни вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розистат 10 mg филмирани таблетки

Светло розови, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от двете страни, разделяща "11" и "36" от едната страна и "10" от другата страна.

Розистат 20 mg филмирани таблетки

Светло розови, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от двете страни, разделяща "11" и "37" от едната страна и "20" от другата страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на хиперхолестеролемия

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

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като добавка към диетата, както и с друго липидопонижаващо лечение (напр. LDL афереза) или когато това лечение не е подходящо.

Превенция на сърдечно-съдови събития

Предотвратяване на големи сърдечно-съдови събития при пациенти, оценени с висок риск за първо сърдечно-съдово събитие (вж. точка 5.1), като допълнение към коригирането на други рискови фактори.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение



### Дозировка

Преди започване на терапията пациентът трябва да бъде поставен на стандартна диета за понижаване нивото на холестерола, която да продължи и по време на лечението. Изборът на дозировка се определя от индивидуалните терапевтични цели, които се определят от препоръките на съвременните консенсусни ръководства за контрол на холестеролемията.

Розистат може да се приема по всяко време на деня с или без храна.

### *Лечение на хиперхолестеролемиа*

Препоръчаната начална доза е 5 mg или 10 mg веднъж дневно, както при пациенти, които не са приемали статини, така и при преминаване от друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Изборът на началната доза от медикамента зависи от нивото на серумния холестерол, бъдещия сърдечно-съдов риск и риска от поява на нежелани реакции към лечението (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 съобщаване на нежелани реакции при доза от 40 mg в сравнение с по-ниските дози (вж. точка 4.8), последно титриране до максималната доза от 40 mg се предприема само при пациенти с тежка хиперхолестеролемиа, с висок сърдечно-съдов риск (особено тези с фамилна хиперхолестеролемиа), които не достигат желаното ниво на холестерол при лечение с 20 mg, и при които ще се прави рутинно проследяване в хода на лечението (вж. точка 4.4). При започване на лечение с 40 mg се препоръчва постоянно наблюдение на пациента от специалист.

### *Превенция на сърдечно-съдови събития*

В проучването за понижаване на риска от сърдечно-съдови събития е използвана доза от 20 mg (вж. точка 5.1).

### *Педиатрична популация*

Употребата при деца трябва да се провежда само от специалисти.

### Деца и младежи на възраст от 6 до 17 години (стадий < II-V по Танер)

#### Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа

При деца и младежи с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, обичайната начална доза е 5 mg дневно.

- При деца на възраст от 6 до 9 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, обичайният дозов диапазон е 5-10 mg веднъж дневно. Безопасността и ефикасността на дози, по-високи от 10 mg, не са проучвани при тази популация.
- При деца на възраст от 10 до 17 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, обичайният дозов диапазон е 5-20 mg веднъж дневно. Безопасността и ефикасността на дози, по-високи от 20 mg, не са проучвани при тази популация.

Титрирането трябва да се провежда съгласно индивидуалния отговор и поносимост на педиатричните пациенти, както се препоръчва в препоръките за лечение на деца (вж. точка 4.4). Децата и младежите трябва да се подложат на стандартна холестерол-понижаваща диета преди да се започне лечение с розувастатин; диетата трябва да се продължи по време на лечението с розувастатин.

#### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа

При деца на възраст от 6 до 17 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, препоръчителната максимална доза е 20 mg веднъж дневно.

Препоръчаната начална доза е 5 mg до 10 mg веднъж дневно, в зависимост от възрастта, теглото на пациента и предходна употреба на статини. Титриране на дозата до максимална доза от 20 mg веднъж дневно трябва да се извършва спрямо индивидуалния отговор и поносимост при педиатричните пациенти, в съответствие с препоръките за лечение в педиатричната популация (вж. точка 4.4). Деца и юноши трябва да бъдат подложени на стандартна холестерол-



понижаваща диета преди започване на лечение с розувастатин. Тази диета трябва да бъде продължена и по време на лечението.

Има ограничен опит с дози, различни от 20 mg при тази популация.

Доза от 40 mg не е подходяща за употреба при педиатрични пациенти.

#### Деца, по-малки от 6 години

Безопасността и ефикасността на употребата при деца, по-малки от 6 години, не са проучвани.

Следователно розувастатин не се препоръчва за употреба при деца, по-малки от 6 години.

#### *Пациенти в старческа възраст*

Препоръчителната първоначална доза при пациенти над 70-годишна възраст е 5 mg (вж. точка 4.4). Не е необходимо друго коригиране на дозировката в зависимост от възрастта.

#### *Пациенти с бъбречна недостатъчност*

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се налага корекция на дозата. За тези пациенти препоръчваната дневна доза е 5 mg (креатининов клирънс < 60 ml/min). Дозировка от 40 mg е противопоказана при пациенти с умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане, употребата на розувастатин е противопоказана за всички дози (вж. точки 4.3 и 5.2).

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Не е наблюдавано повишено системно излагане на розувастатин при пациенти със стойности по скалата на *Child-Pugh*  $\leq 7$ . Въпреки това повишено системно излагане е наблюдавано при пациенти със стойности по скалата на *Child-Pugh* 8 и 9 (вж. точка 5.2). При тези пациенти трябва да се предприеме оценка на бъбречната функция. (вж. точка 4.4). Няма данни за пациенти със стойности по скалата на *Child-Pugh* над 9. Розувастатин е противопоказан при пациенти с активно чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

#### *Раса*

При пациенти от азиатски произход е наблюдавано повишено системно излагане на медикамента (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Препоръчваната начална доза при пациенти от азиатски произход е 5 mg. Дозата от 40 mg е противопоказана при тези пациенти.

#### *Генетичен полиморфизъм*

Известно е, че генотипите SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA са свързани с повишаване на експозицията (AUC) 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 розувастатин (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

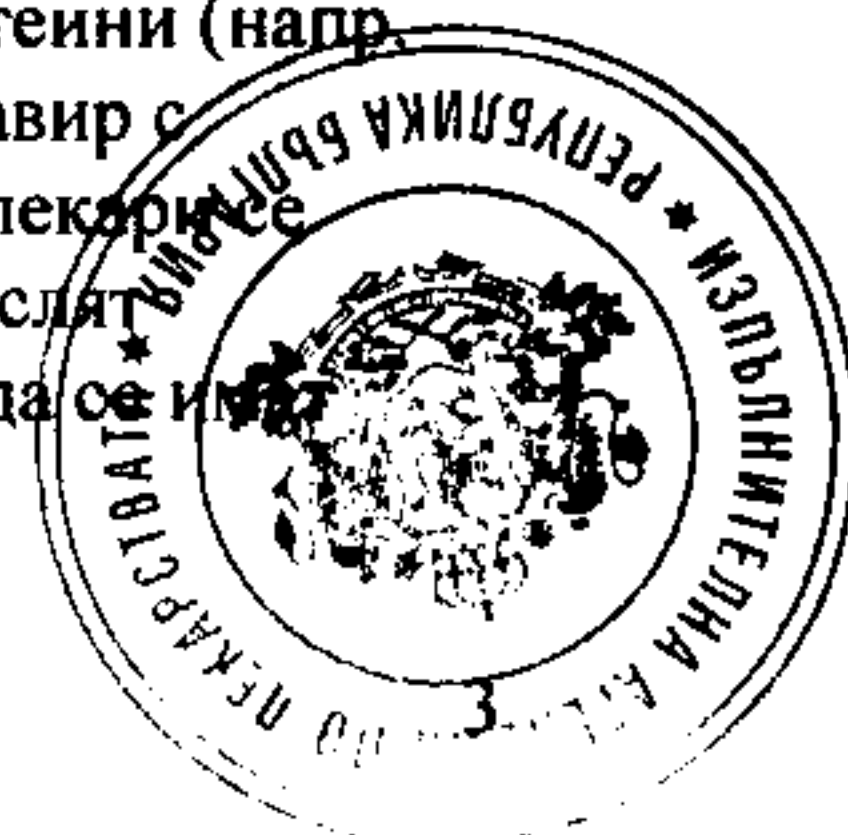
#### *Пациенти, предразположени към развитие на миопатия*

При пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия, препоръчваната начална доза е 5 mg (вж. точка 4.4)

При някои от тези пациенти е противопоказано приложението на доза от 40 mg (вж. точка 4.3).

#### *Съпътстваща терапия*

Розувастатин е субстрат на различни транспортерни протеини (напр. OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато розувастатин се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на розувастатин, поради взаимодействие с тези транспортерни протеини (напр. циклоспорин и някои протеазни инхибитори, включително комбинации на ритонавир с атазанавир, лопинавир и/или типранавир вж. точки 4.4 и 4.5). На предписващите лекари се препоръчва да вземат предвид съответната лекарствена информация, когато обмислят прилагане на такива продукти заедно с розувастатин. Когато е възможно, трябва да се им



предвид алтернативни лекарства и ако е необходимо, да се има предвид временно прекъсване на терапията с розувастатин. В ситуации, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с розувастатин е неизбежно, ползата и риска от съпътстващата терапия и корекции на дозата на розувастатин трябва внимателно да се обмислят (вж. точка 4.5).

### 4.3 Противопоказания

Розувастатин е противопоказан при:

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- активно чернодробно заболяване, включително неуточнено, продължително повишение на серумните трансаминази и всяко повишение на серумна трансаминаза три пъти над нормата;
- тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min);
- миопатия;
- едновременно приемане на циклоспорин;
- едновременен прием на софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.5);
- бременност, кърмене и при жени в детородна възраст, които не използват подходящи контрацептивни мерки.

Дозата от 40 mg е противопоказана при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори са:

- умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min);
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания;
- анамнеза за поява на мускулно увреждане по време на лечение с друг медикамент от групата на инхибиторите на хидрокси-метил-глутарил-коензим А редуктазата или фибрат;
- злоупотреба с алкохол;
- състояния, при които може да се повиши плазменото ниво на медикамента;
- пациенти от азиатски произход;
- едновременно приложение с фибрати (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Ефекти върху бъбреците

При пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин, по-конкретно 40 mg, е наблюдавана протеинурия, установена при изследване с тест-ленти, с предимно тубулен произход и в повечето случаи с преходен или интермитентен характер. Протеинурията не е доказана да предшества остро или прогресивно бъбречно заболяване (вж. точка 4.8). Докладваната честота на сериозни бъбречни увреди при пост-маркетинговата употреба е по-висока при дозировка от 40 mg. Оценка на бъбречната функция трябва да се направи по време на рутинно проследяване при пациенти, третирани с доза от 40 mg.

#### Ефекти върху скелетната мускулатура

Ефекти върху скелетната мускулатура (миалгия, миопатия и по-рядко рабдомиолиза) са съобщавани при приложение на всички дозови режими, особено при дози над 20 mg. Много редки случаи на рабдомиолиза са докладвани при използването на езетимиб в комбинация с HMG-CoA редуктазни инхибитори. Не може да бъде изключено фармакодинамично взаимодействие (вж. точка 4.5) и е необходимо внимание при комбинираното им използване.

Както при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, докладваната честота на рабдомиолиза, асоциирана с розувастатин при пост-маркетинговата употреба, е по-висока при дозировка от 40 mg.



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 розувастатин трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

#### Измерване на креатинкиназа

Креатинкиназата (СК) не трябва да се измерва след усилените упражнения или при наличието на друг причинител на увеличение на СК, което може да затрудни тълкуването на резултата. Ако нивото на СК е значително повишено при изходно ниво ( $> 5$  пъти горната допустима граница) тест за потвърждаване на резултата трябва да бъде направен в рамките на 5-7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на СК  $> 5$  пъти горната допустима граница, не трябва да се започва лечение.

#### Преди лечението

Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, розувастатин трябва да бъде предписван с особено внимание при пациенти, за които са налице фактори, предразполагащи развитие на миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори са:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно заболяване;
- установена мускулна токсичност към други HMG-CoA инхибитори на редуктазата или фибрати;
- злоупотреба с алкохол;
- пациенти на възраст над 70 години;
- състояния, при които може да се наблюдава покачване на плазмените нива (вж. точка 5.2);
- едновременно приложение на фибрати.

При такива пациенти трябва да се вземе предвид отношението полза/риск и се препоръчва клинично наблюдение. Ако изходното ниво на СК е значително повишено ( $> 5$  пъти горната допустима граница), не трябва да се започва лечение.

#### По време на лечението

Пациентите се задължават незабавно да докладват необясними мускулни болки, усещане за слабост или схващане, най-вече ако са свързани с неразположение или треска. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на СК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивото на СК е значително повишено ( $> 5$  пъти горната допустима граница) или мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневно неразположение (дори нивото на СК да е  $\leq 5$  пъти горната допустима граница). Ако симптомите изчезнат и нивото на СК се нормализира, може да се помисли за повторно лечение с розувастатин или алтернативен HMG-CoA инхибитор на редуктазата в най-ниска доза под наблюдение. Рутинно наблюдение на нивото на СК при пациенти без симптоми не е основателно.

Има много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия, клинично изразена с персистираща проксимална мускулна слабост и повишени нива на креатинкиназа по време или след прекратяване на лечението със статини, включително розувастатин. Възможно е провеждане на допълнителни невро-мускулни и серологични изследвания. Ако е необходимо се прилагат имunosупресори.

При клиничните изпитвания на розувастатин не са доказани ефекти върху скелетната мускулатура на малка група пациенти, при които розувастатин е прилаган с друго съпътстващо лечение. Увеличение на честотата на миозит и миопатия е наблюдавано обаче при пациенти, получаващи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, заедно с производни на фибриновата киселина, включително гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови противогъбични средства, антимикотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава



риска от миопатия, ако се приема едновременно с някои HMG-CoA инхибитори на редуктазата. Поради това, комбинацията между гемфиброзил и розувастатин не е препоръчителна. Ползата от допълнително понижаване на липидните нива в резултат от комбинираното приемане на розувастатин и фибрати или ниацин трябва да бъде внимателно изчислена спрямо потенциалния риск от подобни комбинации. При едновременно приложение на фибрати, лечението с дози от 40 mg е противопоказано (вж. точки 4.5 и 4.8).

Розувастатин не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които използването на фузидова киселина за системно приложение се счита за крайно необходимо, лечението със статини трябва да бъде преустановено през целия период на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително няколко с фатален изход) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако изпитват симптоми на мускулна слабост, болка или болезненост. Лечението със статини може да бъде подновено седем дни след последната доза на фузидова киселина.

При извънредни обстоятелства, когато е необходима продължителна употреба на фузидова киселина за системно приложение, например за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на розувастатин и фузидова киселина трябва да се прецени индивидуално и под строг медицински контрол.

Розувастатин не трябва да се употребява при пациенти с остри сериозни състояния, предполагащи миопатия или предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност вследствие рабдомиолиза (напр. сепсис, хипотензия, голяма операция, травма, тежки метаболитни, ендокринни и електролитни нарушения или неконтролирани гърчове).

#### Ефекти върху черния дроб

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, розувастатин трябва внимателно да се прилага при пациенти, които приемат голямо количество алкохол и/или са имали заболяване на черния дроб. Препоръчително е да се направят изследвания на черния дроб преди и 3 месеца след започване на лечението. Приемът на розувастатин трябва да бъде преустановен или дозата трябва да се намали, ако нивото на серумните трансаминази надвиши 3 пъти горната граница на нормата. Докладваната честота на сериозни чернодробни увреждания (заклучващи се главно в увеличени чернодробни трансаминази) при пост-маркетинговата употреба е по-висока при доза от 40 mg.

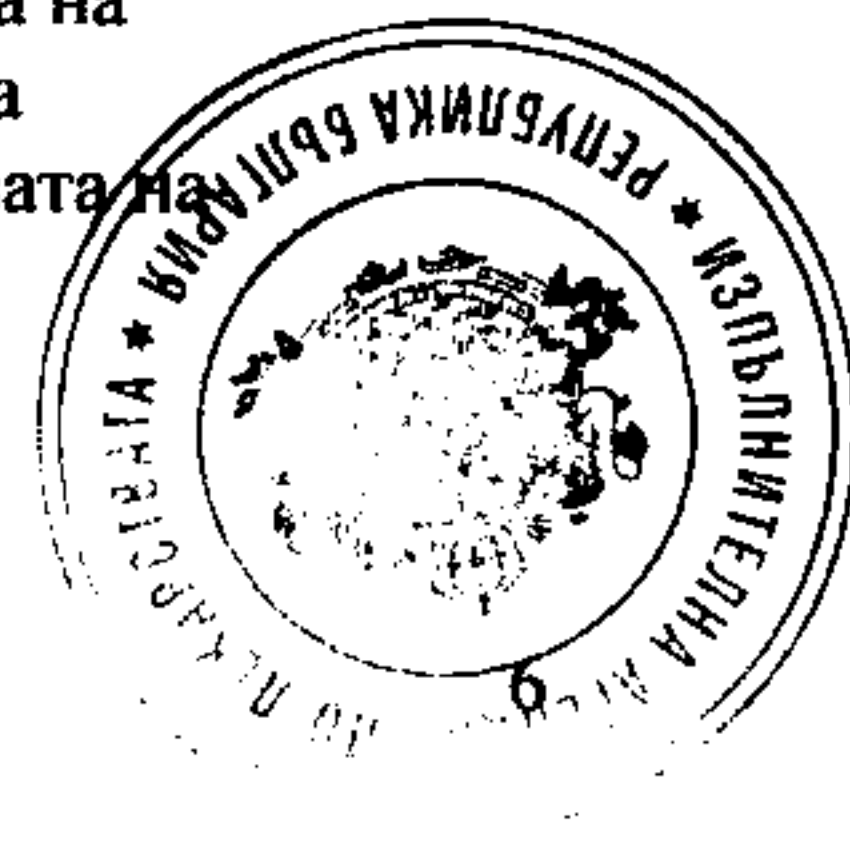
При пациенти с вторична хиперхолестеролемия, причинена от хипотиреоидизъм или нефротичен синдром, основното заболяване трябва да се лекува преди започване на лечение с розувастатин.

#### Раса

Фармакокинетичните проучвания показват, че при пациентите от азиатската раса е налице по-висока експозиция в сравнение с тези от кавказката (бялата раса) (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

#### Протеазни инхибитори

Повишена системна експозиция на розувастатин е наблюдавана при пациенти, приемащи розувастатин едновременно с различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се обмисли както ползата от липидопонижаване чрез употребата на розувастатин при пациенти с HIV, приемащи протеазни инхибитори, така и потенциала за повишена концентрация на розувастатин, когато се започва терапията и се повишава дозата на розувастатин при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Не се препоръчва едновременното приложение с определени протеазни инхибитори, освен ако дозата на розувастатин не се коригира (вж. точка 4.2 и 4.5).



### Интерстициална белодробна болест

Докладвани са изолирани случаи на интерстициална белодробна болест при приложение на някои статини, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Клиничните прояви могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло и треска). Ако има подозрение, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, терапията със статин трябва да бъде преустановена.

### Захарен диабет

Някои доказателства предполагат, че статините като клас повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти, високорискови за развитие на диабет в бъдеще, могат да доведат до такова ниво на хипергликемия, при което е подходящо прилагането на редовната грижа, провеждана при диабет. Този риск, обаче, се надделява от редуцията на васкуларния риск със статини и следователно не трябва да бъде причина за спиране на статиновата терапия. Рисковите пациенти (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, индекс на телесна маса > 30 kg/m<sup>2</sup>, повишени стойности на триглицеридите, хипертония) трябва да се проследяват клинично и биохимично съгласно националните ръководства.

В проучването *JUPITER*, съобщената обща честота на захарен диабет е 2,8% за розувастатин и 2,3% за плацебо, главно при пациенти с глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l.

### Тежки кожни нежелани реакции

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 Розистат трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение.

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

### Педиатрична популация

Оценяването на линейното израстване (височина), тегло, BMI (индекс на телесната маса) и вторичните полови белези на половото съзряване по скалата на *Tanner* при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години, приемащи розувастатин, е ограничено до двугодишен период. След две години на третиране по време на проучването, не е забелязан никакъв ефект върху растежа, теглото, BMI или половото съзряване (вж. точка 5.1).

В клинично проучване на деца и младежи, приемащи розувастатин за 52 седмици, повишаване на CK > 10xULN и мускулните симптоми след упражнение или повишена физическа активност са наблюдавани по-често в сравнение с наблюденията от клинични проучвания при възрастни (вж. точка 4.8).

### Розистат съдържа лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, *Lapp* лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Ефект на едновременно приложени лекарствени продукти върху розувастатин

#### Инхибитори на транспортерните протеини

Розувастатин е субстрат на определени транспортерни протеини, включително черендробна пептик транспортер OATP1B1 и ефлукс транспортера BCRP. Едновременното приложение на



розувастатин с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортни протеини, може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на розувастатин и повишен риск от миопатия (вж. таблица 1 и точки 4.2 и 4.4).

#### Циклоспорин

При едновременното приложение на розувастатин с циклоспорин, средните стойности на AUC на розувастатин са били средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци, на които е приложена същата доза от продукта (вж. таблица 1). Розувастатин е противопоказан при пациенти, които едновременно получават циклоспорин (вж. точка 4.3). Едновременното приложение не е повлияло плазмените концентрации на циклоспорин.

#### Тикагрелор

Тикагрелор инхибира транспортера BCRP, което води до 2,6-кратно увеличение на AUC на розувастатин, което може да доведе до повишен риск от миопатия. Трябва да се преценят ползите от предотвратяването на големи нежелани сърдечносъдови събития чрез употребата на розувастатин и рисковете при повишени плазмени концентрации на розувастатин.

#### Езетимиб

Едновременното приложение на 40 mg розувастатин и 10 mg езетимиб не води до промени в AUC и на двата продукта, когато се прилагат при здрави доброволци. Има 1,2 пъти повишение на AUC на розувастатин, когато 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб са приложени при пациенти с хиперхолестеролемия (вж. таблица 1). Въпреки това не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между тях, което да води до нежелани реакции (вж. точка 4.4).

#### Протеазни инхибитори

Въпреки че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременното приложение с протеазни инхибитори може рязко да повиши експозицията на розувастатин (вж. таблица 1). Например, по време на фармакокинетично проучване при здрави доброволци, едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт, състоящ се от два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) се асоциира с приблизително трикратно нарастване в равновесните AUC<sub>(0-24)</sub> и C<sub>max</sub> на розувастатин. Едновременното приложение на розувастатин и някои комбинации от протеазни инхибитори може да се има предвид след внимателно преценяване на корекциите на дозата на розувастатин, на база очакваното повишение на експозицията на розувастатин (вж. таблица 1 и точки 4.2 и 4.4).

#### Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти

Едновременното приложение на розувастатин и гемфиброзил е довело до двукратно повишение на AUC<sub>(0-24)</sub> и C<sub>max</sub> на розувастатин (вж. точка 4.4). Данните от фармакокинетични проучвания, изследващи лекарствените взаимодействия, не показват взаимодействие с фенофибрат, но въпреки това фармакодинамични взаимодействия са възможни. Гемфиброзил, фенофибрат и останалите медикаменти от групата на фибратите и липидопонижаващите дози (доза  $\geq 1$  g на ден) на ниацин (никотинова киселина), повишават риска от поява на миопатия при комбиниране с инхибитори на хидрокси-метил-глутарил-коензим А редуктазата, най-вероятно поради факта, че последните могат да предизвикат поява на това усложнение и при монотерапия. Доза от 40 mg е противопоказана при едновременен прием на фибрати (вж. точки 4.3 и 4.4). При тези пациенти лечението трябва да започне с доза от 5 mg.

#### Антиациди

Едновременното приложение на розувастатин с антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид, е довело до намаляване на плазмената концентрация на розувастатин с приблизително 50%. Този ефект е отслабнал, когато антиацидите са давани 2 часа след приема на розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие не е изследвано.



### Еритромицин

Едновременният прием на розувастатин и еритромицин е довел до 20% намаляване на  $AUC_{(0-t)}$  и 30% намаляване на  $C_{max}$  на розувастатин. Това взаимодействие може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет вследствие на приемането на еритромицин.

### Ензими от системата на цитохром P450

Данните от ин витро и ин vivo проучвания показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. Розувастатин е слаб субстрат за тези изоензими. Следователно, лекарствени взаимодействия, резултат от цитохром P450-медиацията на метаболизъм, не се очакват. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4). Едновременният прием на итраконазол (инхибитор на CYP3A4) и розувастатин води до 28% увеличение на AUC на розувастатин. Това малко увеличение не е клинично значимо. По тази причина лекарствени взаимодействия вследствие на метаболизъм, медиран от цитохром P450, не се очакват.

### Взаимодействия, които изискват корекция на дозата на розувастатин (вж. също таблица 1)

Когато е необходимо да се прилага розувастатин едновременно с други лекарствени продукти, за които е известно, че повишават експозицията на розувастатин, дозите розувастатин трябва да се коригират. На предписващите лекари се препоръчва да вземат предвид съответната лекарствена информация, когато обмислят прилагане на такива продукти заедно с розувастатин. Започва се с доза от 5 mg розувастатин веднъж дневно, ако очакваното повишение на експозицията (AUC) е приблизително двукратно по-голямо. Максималната дневна доза розувастатин трябва да се коригира така, че да няма вероятност очакваната експозиция на розувастатин да надвиши тази на 40 mg дневна доза, приета без взаимодействащи лекарствени продукти, напр. доза от 20 mg розувастатин с гемфиброзил (1,9 пъти повишение) и доза от 10 mg розувастатин с комбинация ритонавир/атазанавир (3,1 пъти повишение).

Ако се наблюдава, че лекарствен 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 розувастатин се повиши над 20 mg.

**Таблица 1. Ефект на едновременно прилаган лекарствен продукт върху експозицията на розувастатин (AUC, в низходящ ред) от публикувани клинични проучвания.**

Повишаване на AUC на розувастатин 2 пъти или повече от 2 пъти		
Дозов режим на взаимодействащо 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 единична доза	7,4 пъти
Циклоспорин 75 mg два пъти на ден до 200 mg два пъти на ден, 6 месеца	10 mg веднъж дневно, 10 дни	7,1 пъти ↑
Даролутамид 600 mg 2x дн., 5 дни	5 mg, единична доза	5,2 пъти ↑
Регорафениб 160 mg, веднъж дневно, 14 дни	5 mg, единична доза	3,8 пъти ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg, веднъж дневно, 8 дни	10 mg, единична доза	3,1 пъти ↑
Роксадустат 200 mg през ден	10 mg, единична доза	2,9 пъти ↑
Велпатасвир 100 mg веднъж дневно	10 mg, единична доза	2,7 пъти ↑



Омбитасвир 25 mg/ паритапревир 150 mg/ ритонавир 100 mg веднъж дневно/дазабувир 400 mg 2 пъти дневно, 14 дни	5 mg, единична доза	2,6 пъти
Терифлуномид	Не е налична	2,5 пъти ↑
Вададустат 600 mg веднъж дневно, 8 дни	20 mg, единична доза	2,5 пъти ↑
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg веднъж дневно, 11 дни	10 mg, единична доза	2,3 пъти
Глекапревир 400 mg / пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	5 mg веднъж дневно, 7 дни	2,2 пъти
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg два пъти на ден, 17 дни	20 mg веднъж дневно, 7 дни	2,1 пъти ↑
Капматиниб 400 mg два пъти на ден	10 mg, единична доза	2,1 пъти ↑
Клопидогрел 300 mg начална доза, след което по 75 mg на 24 часа	20 mg, единична доза	2 пъти ↑
Фостаматиниб 100 mg два пъти на ден	20 mg, единична доза	2,0 пъти ↑
Фебуксостат 120 mg веднъж дневно	10 mg, единична доза	1,9 пъти ↑
Тафамидис 61 mg 2 пъти дневно на ден 1 и 2, последвано от веднъж дневно на ден 3 и 9	10 mg, единична доза	2,0 пъти ↑
Гемфиброзил 600 mg два пъти на ден, 7 дни	80 mg, единична доза	1,9 пъти ↑
<b>Повишаване на AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти</b>		
<b>Дозов режим на взаимодействащо лекарство</b>	<b>Дозов режим на розувастатин</b>	<b>Промяна в AUC на розувастатин*</b>
Елтромбопаг 75 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, единична доза	1,6 пъти ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg два пъти на ден, 7 дни	10 mg веднъж дневно, 7 дни	1,5 пъти ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg два пъти на ден, 11 дни	10 mg, единична доза	1,4 пъти ↑
Дронедарон 400 mg два пъти на ден	Не е налична	1,4 пъти ↑
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, единична доза	1,4 пъти ↑**
Езетимиб 10 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg, веднъж дневно, 14 дни	1,2 пъти ↑**
<b>Понижаване на AUC на розувастатин</b>		
<b>Дозов режим на взаимодействащо лекарство</b>	<b>Дозов режим на розувастатин</b>	<b>Промяна в AUC на розувастатин*</b>
Еритромицин 500 mg четири пъти на ден, 7 дни	80 mg, единична доза	20% ↓
Баикалин 50 mg три пъти на ден, 14 дни	20 mg, единична доза	47% ↓
<p>*Данните, посочени като x пъти промяна представят просто съотношението между едновременното приложение и приложение на розувастатин самостоятелно. Данните, посочени като % представят процента разлика, отнесен към самостоятелното приложение на розувастатин. Повишението е представено като „↑“, понижението като „↓“.</p> <p>**Няколко проучвания за взаимодействие са проведени с различни дозировки розувастатин. Таблицата представя най-значимото съотношение.</p> <p>AUC= площ под кривата</p>		

Следните лекарствени продукти/комбинации не оказват клинично значим ефект върху AUC на розувастатин при едновременно приложение: алеглитазар 0,3 mg, за 7 дни; фенофибрат 67 mg за 7 дни, приложение по три пъти на ден; флуконазол 200 mg за 11 дни, приложение веднъж дневно.



дневно; фозампренавир 700 mg/ ритонавир 100 mg за 8 дни, приложение два пъти на ден; кетоконазол 200 mg за 7 дни, приложение два пъти на ден; рифампин 450 mg за 7 дни, приложение веднъж дневно; силимарин 140 mg за 5 дни, приложение три пъти на ден.

#### Ефект на розувастатин върху едновременно приемани лекарствени продукти

##### Антагонисти на витамин К

Подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започването на лечение с розувастатин или титрирането на дозата му при пациенти, приемащи антагонисти на витамин К (като варфарин или други кумаринови антикоагуланти) може да доведе до повишение на *International Normalised Ratio* (INR). Прекъсването на лечението или намаляване на дозата на розувастатин може да доведе до намаляване на INR. При подобни ситуации се препоръчва мониторинг на стойностите на INR.

##### Перорални контрацептиви/хормонозаместваща терапия

Едновременния прием на розувастатин и перорални контрацептиви е довел до повишаване на AUC на етинил естрадиол и норгестрел съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени концентрации трябва да се вземат под внимание, когато се определя дозировката на пероралните контрацептиви. Няма фармакокинетични данни за пациенти, приемащи едновременно розувастатин и хормонозаместваща терапия. Ето защо взаимодействието, описано по-горе, не е изключено. Въпреки това, тази комбинация е широко прилагана при жени в клинични изпитвания и е толерирана добре.

##### Други лекарствени продукти

Дигоксин: въз основа на данните от определени клинични проучвания за изследване на лекарствени взаимодействия, не се очаква клинично значимо взаимодействие с дигоксин.

Фузидова киселина: рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи при едновременната употреба на фузидова киселина за системно приложение и статини. Механизмът на това взаимодействие (фармакодинамично или фармакокинетично, или и двете) е все още неизвестен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително няколко с фатален изход) при пациенти, приемащи комбинацията.

Ако терапията с фузидова киселина за системно приложение е наложителна, лечението с розувастатин трябва да бъде прекъснато през периода на лечение с фузидова киселина (вж. точка 4.4).

##### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни. Степента на взаимодействията при педиатрична популация не е известна.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Розувастатин е противопоказан по време на бременност и кърмене.

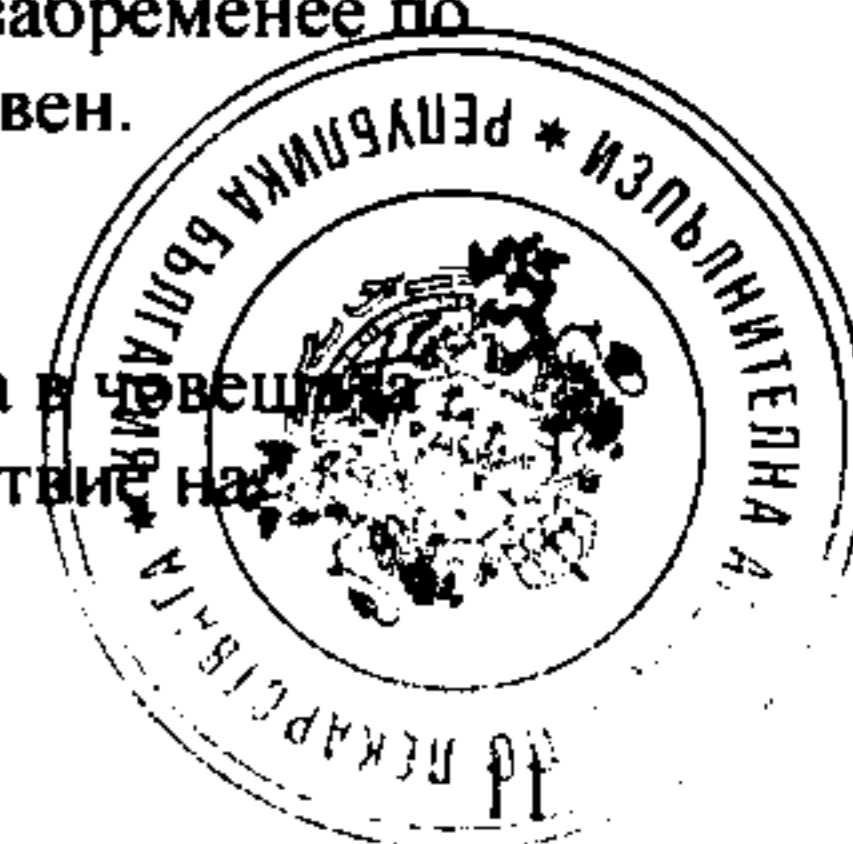
Жени в детородна възраст трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки.

##### Бременност

Холестеролът и други продукти на холестероловия биосинтез са важни за развитието на плода. Ето защо потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата е по-голям в сравнение с ползата от лечението по време на бременност. Изследванията върху животни осигуряват ограничени данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако пациентка забременее по време на лечение с това лекарство, приемът трябва да бъде незабавно преустановен.

##### Кърмене

Ограничени данни от публикувани доклади показват, че розувастатин просъства в човешкото кърма. Розувастатин се отделя в млякото на пълхове. Поради механизма на действие на



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

#### Фертилитет

Няма известни ефекти върху фертилитета след употребата на розивастатин.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма проучвания за ефекта на розувастатин върху способността за шофиране и работа с машини, но въз основа на фармакодинамичните си свойства не се очаква розувастатин да влияе неблагоприятно на тези способности. Въпреки това, при шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че приемането на лекарството може да предизвика световъртеж.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при употребата на розувастатин, обикновено са леки и преходни. При контролирани клинични изпитвания под 4% от пациентите, лекувани с розувастатин, са прекъснали лечението поради нежелани събития.

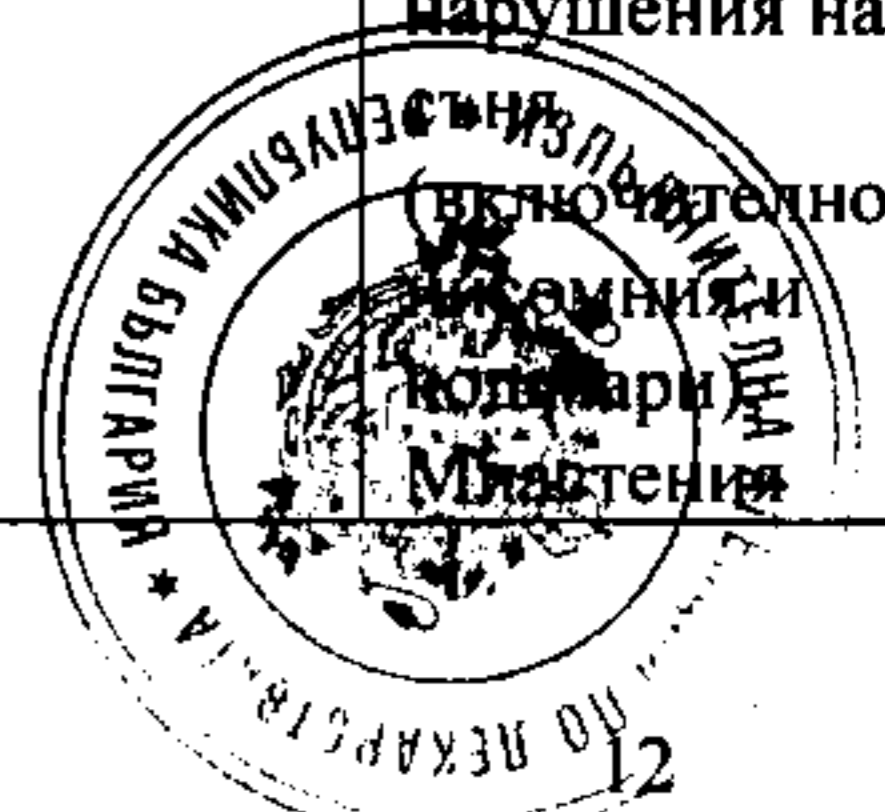
#### Табличен списък на нежеланите реакции

Базирана на данни от клинични проучвания и обширен пост-маркетингов опит, следната таблица представя профилът на розувастатин по отношение на нежеланите лекарствени реакции. Нежеланите реакции, изброени по-долу, са класифицирани по честота и системно-органен клас (СОК).

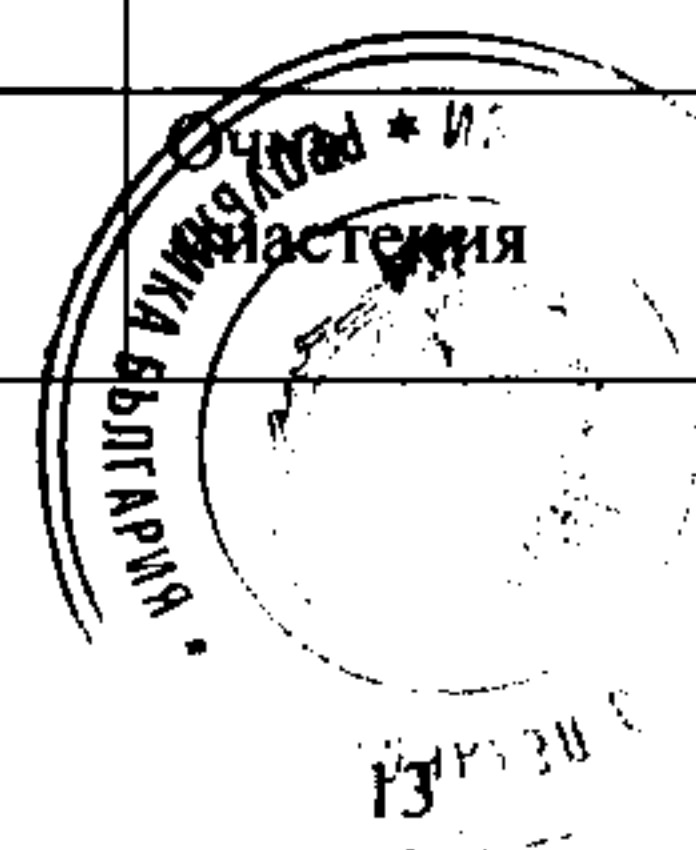
Честотата на нежеланите реакции е съобразена със следната конвенция: чести ( $\geq 1/100$  до  $1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $1/100$ ); редки ( $\geq 1/10000$  до  $1/1000$ ); много редки ( $< 1/10000$ ); неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

**Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции, базирани на данни от клинични проучвания и пост-маркетингов опит.**

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки	Неизвестна честота
<u>Нарушения на кръвта и лимфата</u>			Тромбоцитопения		
<u>Нарушения на имунната система</u>			Реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем		
<u>Нарушения на ендокринната система</u>	Захарен диабет <sup>1</sup>				
<u>Психични нарушения</u>					Депресия
<u>Нарушения на нервната система</u>	Главоболие, замаяване			Полиневропатия, загуба на памет	Периферна невропатия, нарушения на



					гравис
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>					Кашлица, диспнея
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>	Констипация, гадене, абдоминална болка		Панкреатит		Диария
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>			Повишени чернодробни трансаминази	Жълтеница, хепатит	
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		Пруритус, обрив, уртикария			Синдром на Stevens-Johnson, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
<u>Нарушения на мускулно - скелетната система и съединителната тъкан</u>	Миалгия		Миопатия (включително миозит), рабдомиолиза, лупус-подобен синдром, мускулна руптура	Артралгия	Нарушения на сухожилията, понякога усложнени от руптура, имуномедирана некрозираща миопатия
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>				Хематурия	
<u>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</u>				Гинекомастия	
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>	Астения				Едем
<u>Нарушения на очите</u>					



<sup>1</sup> Честотата ще зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (глюкоза на гладно  $\geq 5,6$  mmol/l, индекс на телесна маса  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, повишени стойности на триглицеридите, анамнеза за хипертония).

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, честотата на нежеланите лекарствени реакции зависи от прилаганата доза.

#### Ефекти върху бъбреците

При пациенти, лекувани с розувастатин, е наблюдавана протеинурия с предимно тубулен произход, установена при изследване с тест-лентички. Изменения в количеството протеин в урината от липса или следи до ++ или повече са наблюдавани при  $< 1\%$  от пациентите, приемащи дози 10 mg и 20 mg и при приблизително 3% от пациентите, лекувани с дози от 40 mg. Минимално повишение от липса или следи до + е наблюдавано при доза от 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно в процеса на лечението. От прегледа на данните при клинични изпитвания и пост-маркетингови проучвания до сега не е идентифицирана причинна връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

При пациенти, третирани с розувастатин, е наблюдавана хематурия, но клиничните данни сочат, че честотата ѝ е ниска.

#### Ефекти върху скелетната мускулатура

Въздействия върху скелетната мускулатура, като миалгия, миопатия (включително миозит) и рядко рабдомиолиза с или без остра бъбречна недостатъчност, са докладвани при пациенти, лекувани с розувастатин при всички терапевтични дози, особено при дози  $> 20$  mg.

Увеличени нива на СК, свързани с дозата, са наблюдавани при пациенти, приемащи розувастатин; по-голямата част от случаите са леки, преходни и асимптоматични. Ако нивото на СК се повиши  $> 5$  пъти горната граница на нормата, лечението трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.4).

#### Ефекти върху черния дроб

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, е наблюдавано увеличение на трансаминазите, свързано с дозировката при малък брой пациенти, приемащи розувастатин; по-голяма част от случаите са леки, асимптоматични и преходни.

Следните нежелани реакции са докладвани при някои статини:

- сексуална дисфункция;
- изолирани случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4).

Докладваната честота на рабдомиолиза, сериозни чернодробни увреждания (главно увеличени чернодробни трансаминази), е по-висока при доза от 40 mg.

#### Педиатрична популация

Повишаване на креатинкиназата  $> 10 \times \text{ULN}$  и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност са наблюдавани по-често в 52-седмично клинично проучване на деца и младежи в сравнение с възрастните (вж. точка 4.4). В друг аспект, профилът на безопасност на розувастатин е сходен при деца и младежи в сравнение с възрастните.

#### 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. „Дамин Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)



## 4.9 Предозиране

Няма специфично лечение в случай на предозиране. При предозиране, пациентът трябва да се лекува симптоматично и да се започнат поддържащи мерки според нуждата. Чернодробната функция и нивата на СК трябва да се следят. Малко вероятно е хемодиализата да бъде от полза.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на HMG-CoA редуктазата  
АТС код: C10AA 07

#### Механизъм на действие

Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скоростоограничаващият ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонат, прекурсор на холестерола. Основно въздействие розувастатин оказва върху черния дроб, органът, в който се извършва намаляване нивото на холестерол.

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

#### Фармакодинамични ефекти

Розувастатин намалява повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL-холестерола. Той също понижава ApoB, неHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и увеличава ApoA-I (вж. Таблица 3). Розувастатин понижава и съотношенията LDL-C/HDL-C, общ C/HDL-C, неHDL-C/ HDL-C и ApoB/ ApoA-I.

**Таблица 3. Отговор на дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип IIa и IIb) (коригиран среден процент на промяна от изходното ниво)**

Доза	N	LDL-C	Общ-C	HDL-C	TG	неHDL-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

Терапевтичният отговор към лечението с розувастатин се забелязва до 1 седмица от началото на терапията и 90% от максималния отговор се постига до 2 седмици. Максималният отговор обикновено се постига към 4-та седмица и се поддържа след това.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Розувастатин е ефективен при възрастни, страдащи от хиперхолестеролемия с или без хипертриглицеридемия, независимо от расова принадлежност, пол или възраст и при специални групи, като диабетици или пациенти с фамилна хиперхолестеролемия.

Обобщените данни от III фаза на клиничните проучвания показват, че розувастатин е ефективен при лечение на голяма част от пациенти с тип IIa и IIb хиперхолестеролемия (средна изходна стойност на LDL-C около 4,8 mmol/L) според определените от Европейската Общност по Атеросклероза (EAS; 1998) целеви стойности. Около 80% от пациентите, лекувани с 10 mg, са достигнали желаните стойности на LDL-C (< 3 mmol/L) според EAS.



В мащабно проучване с форсирано титриране на дозата, 435 пациента с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа са лекувани с дози от 20 mg до 80 mg. Всички дозировки показват положителен резултат върху липидните показатели. След достигане на дневна доза от 40 mg (12-седмично лечение) LDL-C намалява с 53%. 33% от пациентите достигат стойностите на LDL-C според EAS (< 3 mmol/L).

В отворено проучване с форсирано титриране на дозата при 42 пациента (включително 8 педиатрични пациенти) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, са отчетени резултатите от приемане на 20-40 mg розувастатин. В общата популация средното понижение на LDL-C е 22%.

При клинични изпитвания с ограничен брой пациенти, розувастатин показва адитивна ефективност при намаляване на триглицеридите, когато е приеман в комбинация с фенофибрат и при повишено ниво на HDL-C в комбинация с ниацин (вж. точка 4.4).

В многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (*METEOR*), 984 пациента на възраст между 45 и 70 години с нисък риск за исхемична болест на сърцето (дефиниран като *Framingham* риск < 10% за 10 години) и със средни LDL-C 4,0 mmol/L (154,5 mg/dL), но със субклинична атеросклероза, установена чрез измерване на CIMT (*Carotid Intima Media Thickness*) са рандомизирани на 40 mg розувастатин веднъж дневно или плацебо за 2 години. Розувастатин значително е забавил прогресията на максималното CIMT на всички 12 места на каротидните артерии в сравнение с плацебо -0,0145 mm/година (95% CI -0,0196, -0,0093; p<0,0001). Промяната спрямо изходните стойности за розувастатин групата е -0,0014 mm/година (-12%/година (незначително)) в сравнение с плацебо групата с прогресия от +0,0131 mm/година (1,12/година (p<0,0001)). Не е демонстрирана директна взаимовръзка между понижението на CIMT нивата и понижения риск от сърдечносъдови събития. Популацията в проучването *METEOR* е с нисък риск от исхемична болест на сърцето и не представлява целевата популация на розувастатин 40 mg. Дозировката от 40 mg трябва да се предписва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемиа с висок сърдечносъдов риск (вж. точка 4.2).

Проучването *JUPITER (the Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)* изследва ефекта на розувастатин калций върху появата на големи атеросклеротични сърдечно-съдови събития при 17 802 мъже ( $\geq 50$  години) и жени ( $\geq 60$  години).

Участниците в проучването са рандомизирани на плацебо (n=8901) или розувастатин 20 mg веднъж дневно (n=8901) и са проследени за среден период от 2 години.

Концентрациите на LDL-холестерола са понижени с 45% (p<0,001) в групата на розувастатин, в сравнение с плацебо групата.

При *post-hoc* анализ на високорискова група от лица с базов риск по Фрамингам > 20% (1558 лица) има значителна редукция в комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт (p=0,028) при лечение с розувастатин спрямо плацебо.

Абсолютната редукция на риска в нивото на събитията за 1000 пациенто-години е 8,8.

Тоталната смъртност е непроменена в тази високо рискова група (p=0,193). При *post-hoc* анализ на високорискова подгрупа от лица (9302 лица общо) с изходна оценка на риска  $\geq 5\%$  (екстраполиран да включи лица над 65 години) има значителна редукция в комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт (p=0,0003) при лечението с розувастатин спрямо плацебо.

Абсолютната редукция на риска в нивото на събитията е 5,1 за 1000 пациенто-години.

Тоталната смъртност е непроменена в тази високорискова група (p=0,076).

В проучването *JUPITER*, 6,6% от лицата с розувастатин и 6,2% от лицата с плацебо са прекратили приема на изследваното лекарство поради нежелано събитие. Най-честите нежелани събития, които са довели до прекратяване на лечението са: 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 събития с ниво, по-голямо и равно на плацебо, са инфекции на пикочните пътища (8,7% розувастатин, 8,6% плацебо), назофарингит (7,6% розувастатин, 7,2% плацебо), болка в гърба (7,6% розувастатин, 6,9% плацебо) и миалгия (7,6% розувастатин, 6,6% плацебо).

#### Педиатрична популация

В едно двойно-сляпо, рандомизирано, мулти-центрово, плацебо-контролирано, 12-седмично проучване (n=176, 97 от мъжки пол и 79 от женски пол), последвано от 40-седмична открита фаза с титриране на дозата на розувастатин (n=173, 96 от мъжки пол и 77 от женски пол), пациенти на възраст 10-17 години (стадий II-IV по Танер, момичета поне 1 година след началото на менструацията) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, са получавали розувастатин 5 mg, 10 mg или 20 mg или плацебо дневно за 12 седмици, и след това всички са получавали розувастатин дневно за 40 седмици. В началото на проучването приблизително 30% от пациентите са 10-13 годишни и приблизително 17%, 18%, 40% и 25% са съответно в стадии II, III, IV и V по Танер.

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

В края на 40-седмичната открита фаза с титриране до прицелна стойност, с дозиране до максимум 20 mg веднъж дневно, 70 от 173 пациенти (40,5%) са постигнали прицелната стойност за LDL-холестерол от по-малко от 2,8 mmol/l.

След 52 седмици на изследваното лечение, не е установен никакъв ефект върху растежа, теглото, *BMI* или половото съзряване (вж. точка 4.4). Това проучване (n=176) не е предназначено за сравняване на редки нежелани лекарствени реакции.

Розувастатин е проучен също в едно двугодишно открито клинично проучване с титриране на дозата до желаната доза при 198 деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст от 6 до 17 години (88 момчета и 110 момичета, стадий по Танер < II-V). Началната доза при всички пациенти е 5 mg розувастатин веднъж дневно. При пациенти на възраст от 6 до 9 години (n=64), дозата може да се титрира до максималната доза 10 mg веднъж дневно, а при пациенти на възраст от 10 до 17 години (n=134) – до максимална доза 20 mg веднъж дневно.

След 24 месеца на лечение с розувастатин, LS на средния процент на намаление на LDL-C спрямо изходната стойност е -43% (изходно ниво: 236 mg/dl, месец 24: 133 mg/dl). За всяка възрастова група, LS на средния процент на намаление на LDL-C спрямо изходната стойност 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) във възрастовите групи 6 до < 10, 10 до < 14 и 14 до < 18, съответно.

Розувастатин 5 mg, 10 mg и 20 mg достигат също статистически значими средни промени спрямо изходно ниво за следните вторични показатели на липидите и липопротеините: HDL-C, TC, не-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, не-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Всяка от тези промени е в посока на подобрен липиден отговор и се поддържа в продължение на 2 години.

Не се установява ефект върху растежа, теглото, ИТМ или половото съзряване след 24 месеца на лечение (вж. точка 4.4).

Розувастатин е проучен в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово, кръстосано проучване с доза 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 встъпителна фаза на диета, по време на която пациентите са получавали розувастатин 10 mg, една кръстосана фаза, която включва период от 6-седмично лечение



розувастатин 20 mg, предшествана или последвана от 6-седмично лечение с плацебо и поддържащата 12-седмична фаза, през която всички пациенти са лекувани с розувастатин 20 mg. Пациентите, които постъпват в проучването на терапия с езетимиб или афереза, продължават лечението си през целия период на проучването.

Статистически ( $p=0.005$ ) и клинично значимо намаление на LDL-C (22,3%, 84,5 mg/dL или 2,2 mmol/L) се наблюдава след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg в сравнение с плацебо при деца и юноши с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Статистически значими намаления в общия холестерол (20,1%,  $p=0.003$ ), неHDL-C (22,9%,  $p=0.003$ ) и ApoB (17,1%,  $p=0.024$ ), са наблюдавани след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg в сравнение с плацебо при деца и юноши с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Наблюдава се също понижаване на триглицеридите, съотношенията LDL-C/HDL-C, общ C/ HDL-C, неHDL-C/ HDL-C и ApoB/ApoA-1 след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg в сравнение с плацебо при деца и юноши. Намалението на LDL-C след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, последвано от 6-седмично лечение с плацебо, се запазва в рамките на 12-седмично непрекъснато лечение при деца и юноши с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Един пациент е имал по-нататъшно понижаване на LDL-C (8,0%), Общ-C (6,7%) и неHDL-C (7,4%) след 6 седмично лечение с 40 mg след повишаване на дозата.

По време на разширено отворено проучване, при 9 от тези пациенти на 20 mg розувастатин за не повече от 90 седмици, намаляването на LDL-C се запазва в рамките на -12,1% до -21,3%.

При 7-те деца и юноши (на възраст от 8 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия от отвореното проучване с форсирано титриране (виж по-горе), процентното понижаване на LDL-C (21,0%), общ C (19,2%) и неHDL-C (21,0%) от изходното ниво след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, е в съответствие с тези, наблюдавани в посоченото по-горе проучване при деца и юноши с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултати от проучвания с розувастатин при всички подгрупи от педиатричната популация за лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, първично комбинирана (смесена) дислипидемия и за профилактика на сърдечно-съдовите събития (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

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

### Разпределение

Розувастатин се поема предимно от черния дроб, който 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 е свързан с плазмените протеини, предимно с албумин.

### Биотрансформация

Метаболизмът на розувастатин е ограничен (приблизително 10%). *In vitro* проучвания на метаболизма, при които са използвани човешки хепатоцити показват, че розувастатин е слаб субстрат за цитохром P450-базиран метаболизъм. CYP2C9 е основния изоензим, който участва в метаболизма на розувастатин, а 2C19, 3A4 и 2D6 участват в по-малка степен. Основните метаболити са *N-desmethyl* и *lactone*. *N-desmethyl* е около 50% по-малко активен в сравнение с розувастатин, докато *lactone* се счита за клинично неактивен. Розувастатин определя повече от 90% от активността на циркулиращия HMG-CoA инхибитор на редуктазата.



### Елиминиране

Приблизително 90% от розувастатин се екскретира непроменен с фекалиите (състоящ се от абсорбирано и неабсорбирано активно вещество), а останалата част се екскретира с урината. Около 5% се екскретира непроменен в урината. Плазменият полуживот е приблизително 19 часа и не се променя с увеличаване на дозата. Средният плазмен клирънс е приблизително 50 литра/час (коефициент на вариабилност 21,7%). Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, чернодробното усвояване на розувастатин е свързано с мембранныя преносител OATP-C. Този преносител е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

### Линейност/нелинейност

Системната експозиция на розувастатин се увеличава пропорционално на приеманата доза. Няма промяна във фармакокинетичните параметри при многократно дневно дозиране.

### Специални популации

#### *Възраст и пол*

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

#### *Раса*

Фармакокинетичните проучвания показват приблизително двукратно увеличение в средните стойности на AUC и  $C_{max}$  при индивиди от азиатски произход (японци, китайци, филипинци, виетнамци и корейци) в сравнение с индивиди от кавказката раса. При индийци се наблюдава повишение на AUC и  $C_{max}$  приблизително 1,3 пъти. Не е известно какво е значението на факторите на околната среда и на генетичните фактори за поява на тези разлики. Популационен фармакокинетичен анализ показва, че между индивидите от кавказката и негроидната раса няма значими различия.

#### *Бъбречна недостатъчност*

В проучване на лица с различна степен на бъбречно увреждане, лекото до умерено бъбречно заболяване не е повлияло плазмените концентрации на розувастатин или на неговия метаболит *N-desmethyl*. Лица с тежко увреждане, обаче, (креатининов клирънс < 30ml/min) са имали трикратно увеличение на плазмената концентрация в сравнение със здрави доброволци и 9 пъти по-висока концентрация на метаболита *N-desmethyl*. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин при пациенти на хемодиализа са приблизително 50% по-високи в сравнение със здрави доброволци.

#### *Чернодробна недостатъчност*

В клинично проучване на лица с различна степен на чернодробно увреждане не са получени данни за повишена експозиция на розувастатин при пациенти с резултат по *Child-Pugh 7* или по-нисък. При двама пациенти с тежко чернодробно увреждане (резултат по *Child-Pugh 8* и *9*) системната експозиция е била увеличена най-малко 2 пъти в сравнение с лица с по-нисък резултат по *Child-Pugh*. Няма данни за пациенти с резултат по *Child-Pugh* над 9.

#### *Генетичен полиморфизъм*

Диспозицията на HMG-CoA редуктазните инхибитори, включително розувастатин, включва транспортерните протеини OATP1B1 и BCRP, кодирани от SLCO1B1 ген (OATP1B1) и ABCG2 ген (BCRP). Някои варианти на тези гени, като SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA, са свързани с приблизително 1,6 пъти по-висока експозиция (AUC) на розувастатин или 2,4 пъти по-висока експозиция, съответно, в сравнение с генотиповете SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421GG.



c.421CC. При пациенти, за които е известно, че имат такива генотипове (SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA), се препоръчва по-ниска дневна доза Розистат.

#### *Педиатрична популация*

Две фармакокинетични проучвания с розувастатин (прилаган под формата на таблетки) при педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст 10-17 или 6-17 години (общо 214 пациента) показват, че експозицията при педиатричните пациенти изглежда сравнима или по-ниска от тази при възрастни пациенти. Експозицията на розувастатин е била предвидима по отношение на дозата и времето в продължение на двугодишен период.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за безопасност върху основните системи, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Специфични тестове за ефекти върху hERG (гена, който кодира формиращата пори алфа субединица на волтаж-зависимите калиеви канали в сърдечната и нервната тъкани) не са оценявани.

Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са както следва: в изпитвания за токсичност при многократно приложение са наблюдавани хистопатологични промени на черния дроб, най-вероятно дължащи се на фармакологичното действие на розувастатин при мишки, плъхове и в по-малка степен ефекти върху жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. В допълнение, при високи дози е наблюдавана токсичност върху тестисите при маймуни и кучета.

В едно проучване върху плъхове в пред- и постнаталния период е налице репродуктивна токсичност, за която се съди по намалените размери, тегло, както и по намалената преживяемост на малките. Тези резултати са наблюдавани при токсични за майката дози, при системна експозиция няколко пъти над нивото на терапевтична експозиция.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат (DCL-11);  
Целулоза, микрокристална (PH-112);  
Кросповидон (тип В);  
Магнезиев стеарат.

#### Обвивка на таблетката:

Лактоза монохидрат;  
Хипромелоза 2910 (6 cps);  
Триацетин;  
Титанов диоксид (E171);  
Червен железен оксид (E172).

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години



#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Не изисква специални условия на съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Alu-Alu блистер

Розистат се предлага в блистерни опаковки от 28 (2 x 14) или 30 (3 x 10) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ЕКОФАРМ ГРУП АД  
ул. Атанас Дуков №29, ет. 3,  
1407 София, България

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. номер: 20130187 - Розистат 10 mg филмирани таблетки

Рег. номер: 20130188 - Розистат 20 mg филмирани таблетки

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

Дата на първо разрешаване: 20 май 2013 г.

Дата на последно подновяване: 7 юни 2018 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

