

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Росста 10 mg филмирани таблетки
Rossta 10 mg film-coated tablets

Росста 20 mg филмирани таблетки
Rossta 20 mg film-coated tablets

Росста 40 mg филмирани таблетки
Rossta 40 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20150123/124/125
Разрешение №	BG/MH/76-50854-9
Одобрение №	24-06-2020

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Росста 10 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 10,40 mg розувастатин калций (rosuvastatin calcium), равняващ се на 10 mg розувастатин (rosuvastatin);

Росста 20 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 20,80 mg розувастатин калций (rosuvastatin calcium), равняващ се на 20 mg розувастатин (rosuvastatin);

Росста 40 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 41,60 mg розувастатин калций (rosuvastatin calcium), равняващ се на 40 mg розувастатин (rosuvastatin);

Помощни вещества с известно действие:

Всяка 10 mg филмирана таблетка съдържа 93,30 mg лактоза монохидрат, 0,057 mg алура червен АС алуминиев лак (Е 129), 0,0495 mg сънсет жълт FCF алуминиев лак (Е 110) и 0,1 mg лецитин (соя) (Е322) (виж точка 4.4).

Всяка 20 mg филмирана таблетка съдържа 186,60 mg лактоза монохидрат, 0,114 mg алура червен АС алуминиев лак (Е 129), 0,099 mg сънсет жълт FCF алуминиев лак (Е 110) и 0,2 mg лецитин (соя) (Е322) (виж точка 4.4).

Всяка 40 mg филмирана таблетка съдържа 181,05 mg лактоза монохидрат, 0,114 mg алура червен АС алуминиев лак (Е 129), 0,099 mg сънсет жълт FCF алуминиев лак (Е 110) и 0,2 mg лецитин (соя) (Е322) (виж точка 4.4).

За пълният списък на помощните вещества – виж т. 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Росста 10mg филмирани таблетки са розови, с надпис 10 от едната страна, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 7,10 mm (\pm 0,5 mm).

Росста 20mg филмирани таблетки са розови, с надпис 20 от едната страна, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 9,10 mm (\pm 0,5 mm).

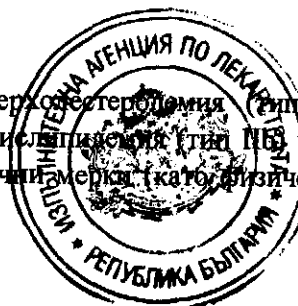
Росста 40mg филмирани таблетки са розови, с надпис 40 от едната страна, елипсовидни, двойно изпъкнали, филмирани таблетки с размер 11,70 mm (\pm 0,5 mm) на дължина и 7,10 mm (\pm 0,5 mm) на ширина.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на хиперхолестеролемия

Възрастни, младежи и деца над 10-годишна възраст с първична хиперхолестеролемия (тип Па включително хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия) или смесена дислипидемия (тип IIb) като добавка към диетата, когато резултатът от диетата и други нефармакологични мерки (като 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 метод на приложение

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 дозировки зависи от индивидуалните терапевтични цели, определени от препоръки на съвременните консенсусни ръководства за контрол на холестеролемията.

Розувастатин може да се приема по всяко време на деня, със или без храна.

Дозировка

Лечение на хиперхолестеролемия

Препоръчваната начална доза е 5 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 (виж по-долу). При необходимост дозата може да се коригира, като се премине на следващото дозово ниво след 4 седмици (вж. точка 5.1). В сравнение с по-ниските дози и предвид повишената честота на съобщаване на нежелани реакции при доза от 40 mg, в сравнение с по-ниските (вж. точка 4.8), последното титриране до максималната доза от 40 mg трябва да се предприема само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия, с висок сърдечно-съдов риск (особено тези с фамилна хиперхолестеролемия), които не постигат 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 10 до 17 години (момчета в стадий II по Танер и нагоре и момичета, които са поне една година след началото на менструацията).

При деца и младежи с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия обичайната начална доза е 5 mg дневно. Обичайният дозов диапазон е 5-20 mg орално, веднъж дневно. Титрирането трябва да се провежда съгласно индивидуалния отговор и поносимост на педиатричните пациенти, както е указано в препоръките за лечение на деца (вж. точка 4.4). Децата и младежите трябва да се подложат на стандартна холестеролопонижаваща диета, преди да се започне лечение с розувастатин: диетата трябва да продължи по време на лечението с Розувастатин. Безопасността и ефикасността на дози по-високи от 20 mg не са проучвани при тази популация. Концентрацията от 40 mg не е подходяща за прилагане при педиатрични пациенти.



Деца по-малки от 10 години

Опитът с деца под 10 години е ограничен до малък брой деца (на възраст между 8 и 10 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Следователно Розувастатин не се препоръчва за употреба при деца под 10-годишна възраст.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Препоръчаната първоначална доза при пациенти над 70 години е 5 mg (вж. точка 4.4). Друго коригиране на дозировката в зависимост от възрастта не е необходимо.

Дозирание при пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се прилагат обичайните дози. При пациенти с умерено бъбречно увреждане препоръчаната начална доза е 5 mg (креатининов клирънс под 60 ml/min). Дозировката от 40 mg е противопоказана при пациенти с умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане употребата на розувастатин е противопоказана (вж. точка 4.3 и точка 5.2.).

Дозирание при пациенти с чернодробно увреждане

Не е наблюдавана повишена системна експозиция на Розувастатин при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh ≤ 7 . Въпреки това повишена системна експозиция е наблюдавана при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh 8 и 9 (вж. точка 5.2). При тях трябва да се предприеме оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Няма данни за пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh над 9. Розувастатин е противопоказан при пациенти с активно чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Раса

При пациенти от азиатската раса се наблюдава повишена системна експозиция на медикамента (вж. точка 4.3, точка 4.4 и точка 5.2). Препоръчаната първоначална доза при пациенти от азиатски произход е 5 mg. При тези пациенти е противопоказано приложение на доза от 40 mg.

Дозирание при пациенти, предразположени към развитие на миопатия

При пациенти с предразполагащи фактори за развитието на миопатия препоръчаната 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).

Този лекарствен продукт не е наличен в концентрация 5 mg, обаче тази концентрация може да бъде налична от други притежатели на разрешения за употреба.

Начин на приложение

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

4.3. Противопоказания

Розувастатин е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към активното вещество, соя лецитин или някое от помощните вещества, описани в точка 6.1;
- при пациенти с активно чернодробно заболяване, включително неуточно, продължително покачване на серумните трансaminaзи и всяко покачване на серумната трансaminaза три пъти над горната граница на нормата; при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min);
- при пациенти с миопатия;
- при пациенти, приемащи едновременно циклоспорин;
- по време на 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 по степен бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 60 ml/min);
- хипотиреозидизъм;
- 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 с фибрат;
- злоупотреба с алкохол
- състояния, при които може да се повиши плазменото ниво на медикамента;
- лица от азиатската раса;
- съпътстващо лечение с фибрати (вж. точка 4.4. точка 4.5 и точка 5.2).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Бъбречни ефекти

При пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин – по-конкретно 40 mg, е наблюдавана протенурия, установена при изследване с тест-ленти, с предимно тубулен произход и в повечето случаи с преходен или интермитентен характер. Няма доказателства тя да предшества изявата на остро или прогресивно бъбречно заболяване, вследствие на лекарствената употреба (вж. точка 4.8). Докладваната честота на сериозни бъбречни увреждания при постмаркетинговата употреба е по-висока при дозировка от 40 mg. Оценка на бъбречната функция трябва да се направи по време на рутинно проследяване при пациенти, обичайно третирани с 40 mg.

Скелетна 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 постмаркетингова употреба на розувастатин, е по-висока при дозировка 40 mg.

Измерване на креатинкиназата

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 допустимата горна 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 допустимата горна граница, не трябва да се започва лечение.

Преди лечението

Както и 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;
- хипотиреозидизъм;
- 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 на розувастатин (вж. точка 5.2);



- едновременно приложение на фибрати.

При подобни пациенти трябва да се предвиди отношението риск/полза и да бъдат поставени под клинично наблюдение. Ако изходното ниво на СК е значително повишено (> 5 пъти горната граница на нормата), не трябва да се започва лечение.

По време на лечението

Пациентите се уведомяват задължително веднага да докладват за появата на необясними мускулни болки, усещане за слабост или схващане, най-вече ако са свързани с неразположение или фебрилитет. 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 < 5 пъти горната допустима граница). Ако симптомите изчезнат и нивото на СК се нормализира, може да се помисли за повторно лечение с розувастатин или с алтернативен HMG-CoA инхибитор на редуктазата в най-ниска доза под наблюдение. Рутинно наблюдение на нивото на СК при пациенти без симптоми е неоснователно.

Има много редки доклади за имуномедирана некротизираща миопатия, която клинично се характеризира с персистираща проксимална мускулна слабост и повишена креатинкиназа по време на лечението или след спиране на статините, включително розувастатин. Може да е необходимо допълнително невромускулно или серологично изследване. Може да се наложи лечение с имуносупресиращи лекарства.

При клиничните изпитания на розувастатин не са наблюдавани данни за повишени ефекти върху скелетната мускулатура в малката 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 циклоспорин, производни на фибриновата киселина, включително гемфиброзил, никотинова киселина, азолови антимикотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от миопатия, ако се приема едновременно 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. точка 4.5 и точка 4.8).

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

Влияние върху черния дроб

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата и розувастатин трябва да се прилага с внимание при пациенти, приемащи голямо количество алкохол и/или имали заболяване на черния дроб. Препоръчително е да се направят изследвания на черния дроб преди и 3 месеца след започване на лечението. Розувастатин трябва да бъде преустановен или дозата трябва да се намали, ако нивото на серумните трансминази надвишава три пъти горната граница на нормата. Докладваната честота за сериозни чернодробни увреждания (заклучаващи се главно в увеличени чернодробни трансминази) при постмаркетинговата употреба е по-висока при дозировка 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 наблюдавана по-висока експозиция в сравнение с тези от кавказката (бялата) раса (вж. точка 4.2. точка 4.3 и точка 4.4).



Протеазни инхибитори

Не се препоръчва едновременното приложение с протеазни инхибитори (вж. точка 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, с висок риск 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/m², повишени стойности на триглицеридите, хипертония) трябва да се проследява 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.

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 10 до 17 години, приемащи розувастатин, е ограничено до едногодишен период. След 52 седмици на третиране по време на проучването, не беше забелязан никакъв ефект върху растежа, теглото, BMI или половото съзряване (вж. точка 5.1). Опитът от клинични проучвания с пациенти в детска и юношеска възраст е ограничен и дългосрочните ефекти на Розувастатин (1 година) върху пубертета не са известни.

В клинично проучване на деца и младежи, приемащи Розувастатин за 52 седмици, повишаване на СК > 10 x ULN и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност са докладвани често в сравнение с наблюдения от клинични проучвания при възрастни (вж. точка 4.8).

Лактоза:

Розувастатин съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми, като галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

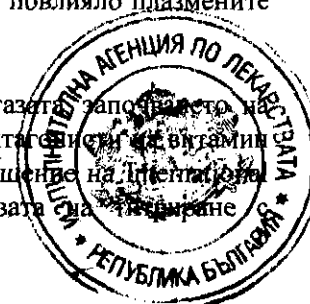
Лецитин (соя) (E322)

Този лекарствен продукт съдържа соев лецитин. Ако пациентът е алергичен към фъстъци или соя, не трябва да използва този лекарствен продукт (вж. точка 4.3).

4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействия

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 (вж. точка 4.3). Едновременното приложение не е повлияло плазмените концентрации на циклоспорин.

Антагонисти на витамин К: Подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, едновременното приложение с Розувастатин или титрирането на дозата му при пациенти, приемащи антагонисти на витамин К (като варфайн или други кумаринови антикоагуланти) може да доведе до повишение на International Normalized Ratio (INR). Прекъсването на лечението или намаляването на дозата му трябва да се извърши.



розувастатин може да доведе до намаление на INR. При подобни ситуации се препоръчва мониториране на INR.

Езетимиб: Едновременното му използване с розувастатин не води до промени в AUC или C_{max} и при двата преларата. Въпреки това не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между тях, което да има за резултат нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти: Едновременно приложение на розувастатин и гемфиброзил е довело до двукратно повишение на C_{max} и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4).

Данните от фармакокинетичните проучвания, изследващи лекарствените взаимодействия, не показват взаимодействие с фенофибрат, но е възможна поява на фармакодинамични взаимодействия. Гемфиброзил, фенофибрат и останалите медикаменти от групата на фибратите и липидопонижаващите дози (в дози ≥ 1 g на ден) 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 появата на това усложнение и при монотерапия. Дозата от 40 mg е противопоказана при едновременен прием на фибрати (вж. точка 4.3 и точка 4.4). При тези пациенти лечението също трябва да започне с 5 mg.

Протеазни инхибитори: Въпреки че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременното приложение с протеазни инхибитори може рязко да повиши експозицията на розувастатин. Едновременното приложение на 20 mg розувастатин и комбиниран продукт, състоящ се от два протеазни инхибитора (400 mg лопинавир/100 mg ритонавир) по време на едно фармакокинетично проучване при здрави доброволци, се асоциира с приблизително дву- и петкратно нарастване в равновесните AUC₀₋₂₄ и C_{max} на розувастатин. Поради това не се препоръчва едновременното приложение на розувастатин при пациенти със СПИН, приемащи протеазни инхибитори (вж. също точка 4.4).

Антиациди: Едновременното приложение на розувастатин и антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид, е довело до намаляване на плазмената концентрация на розувастатин с приблизително 50%. Този ефект е бил отслабен, 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% намаление на AUQ_{0-t} и 30% намаление на C_{max} на розувастатин. Взаимодействието може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет, вследствие на приемането на еритромицин.

Перорални контрацептиви/хормонозаместваща терапия: Едновременният 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, които приемат едновременно розувастатин и хормонозаместваща терапия. Ето защо, взаимодействието описано по-горе не трябва да бъде изключено като вероятно. Въпреки това тази комбинация е била широко прилагана от жени в клинични изпитвания и е била толерирана добре.

Други лекарствени продукти: Въз основа на данните от специфични проучвания за изследване на лекарствени взаимодействия, не се очаква клинично значимо взаимодействие с дигоксин.

Ензими от системата на цитохром P450: Данните от *in vitro* и *in vivo* проучвания показват, че Розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. Розувастатин е слаб субстрат за тези изоензими. 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 леко повишение на AUC на розувастатин. Това леко увеличение не е клинично значимо. По тази причина лекарствени взаимодействия вследствие на метаболизъм, медиран от цитохром P450, не се очакват.

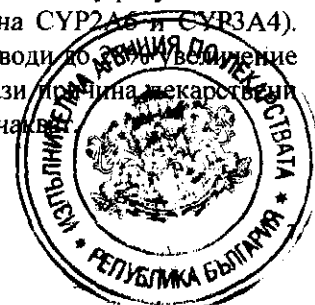


Таблица 1

Ефект на едновременно прилагани лекарствени продукти върху експозицията на розувастатин (AUC; в низходящ ред) от публикуваните клинични изпитвания.

Схема на прилагане на взаимодействиращото лекарство	Схема на прилагане на розувастатин	Промяна в AUC на розувастатин*
<u>Регографениб 160 mg, веднъж дневно, 14 дни</u>	<u>5 mg, единична доза</u>	<u>3,8 пъти ↑</u>
<u>Велпатасвир 100 mg веднъж дневно</u>	<u>10 mg, единична доза</u>	<u>2,7 пъти ↑</u>
<u>Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ ритонавир 100 mg веднъж дневно / дазабувир 400 mg 2 пъти дневно, 14 дни</u>	<u>5 mg, единична доза</u>	<u>2,6 пъти ↑</u>
<u>Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg веднъж дневно, 11 дни</u>	<u>10 mg, единична доза</u>	<u>2,3 пъти ↑</u>
<u>Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни</u>	<u>5 mg веднъж дневно, 7 дни</u>	<u>2,2 пъти ↑</u>

*Предоставените данни, като x-пъти е просто съотношение между едновременното приложение с розувастатин и розувастатин прилаган самостоятелно. Данните, предоставени като % промяна представляват разликата в % при самостоятелното прилагане на розувастатин. Растежът е обозначен с „↑“, без промяна с „↔“, намаляването с „↓“.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Розувастатин е противопоказан по време на бременност и кърмене.

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

Розувастатин се отделя в млякото на плъхове. Няма установени данни за отделяне в млякото при хората (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Жени в детородна възраст трябва да използват ефективни методи за контрацепция.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за установяване на влиянието на розувастатин върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните свойства не се очаква розувастатин да повлияе неблагоприятно тези способности. 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 контролираните клинични изпитвания под 4% от пациентите, лекувани с розувастатин, са прекъснали лечението поради нежелани събития.

Честотата на нежеланите събития е съобразена със следната скала: чести (> 1/100, < 1/10); нечести (> 1/1000, < 1/100); редки (> 1/10 000, < 1/1000); много редки (< 1/10 000). неустановена честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Системно-органен клас		
Нарушения на имунната система	Редки	Реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем
Нарушения на ендокринната система	Чести	Захарен диабет ¹
Нарушения на нервна система	Чести	Главоболие, световъртеж
Гастроинтестинални нарушения	Чести	Констипация, гадене, абдоминални болки
	Редки	Панкреатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Сърбеж, обриви, уртикария
Нарушения на скелетната мускулатура, съединителна тъкан и костите	Чести	Миалгия
	Редки	Миопатия (вкл. миозит) и рабдомиолиза
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Много редки	Гинекомастия
Общи неразположения	Чести	Астения

¹ Честотата зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, индекс на телесна маса > 30 kg/m², повишени стойности на триглицеридите, анамнеза за хипертония). Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, честотата на нежеланите лекарствени реакции зависи от лекарствената доза.

Ефекти върху бъбреците

При пациенти, лекувани с Розувастатин, е наблюдавана протеинурия, установена при изследване с тест-лентички и която е с предимно тубулен произход. В определени моменти от лечението при <1% от пациентите на 10 mg и 20 mg, и при приблизително 3% от пациентите, лекувани с 40 mg, са наблюдавани промени в изследванията за протеин в урината от отрицателен резултат или следи до ++. Незначително отклонение в посока от отрицателен резултат или следи към + е наблюдавано при доза 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно в процеса на лечението и не е доказано да предшества остро и прогресивно бъбречно заболяване. От прегледа на данните при клиничните опити и постмаркетинговите проучвания, досега не е идентифицирана причинна връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

При пациенти, третиран с Розувастатин, е наблюдавана хематурия, но клиничните данни сочат, че честотата и е ниска.

Ефекти върху скелетната мускулатура

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, въздействия върху скелетната мускулатура като неусложнена миалгия, миопатия (включително миозит) и рабдомиолиза установени при пациенти, лекувани с Розувастатин – във всички терапевтични дози, особено над 20 mg.

Увеличение на нивото на СК вследствие на увеличение на дозата е наблюдавано при пациенти на розувастатин: множество от случаите са леки, преходни и асимптоматични. Ако нивото на СК се повиши (> 5 пъти горната граница на нормата) лечението трябва временно да се прекъсне (вж. точка 4.4).



Ефект върху черния дроб

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

Постмаркетингов опит

Наред с описаните по-горе нежелани реакции, в постмаркетинговия опит с розувастатин са описани и следните нежелани реакции при лечение с розувастатин:

MedDRA Системно-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Неизвестна честота	Кашлица, диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Неизвестна честота	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Редки	Покачване на чернодробните трансминази
	Много редки	Жълтеница, хепатит
Нарушения на мускулно-скелетната система	Много редки	Артралгии (болки по ставите)
Нарушения на нервната система	Много редки	Полиневропатия, загуба на памет
Нарушения на бъбреците	Много редки	Хематурия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Неизвестна честота	Синдром на Stevens-Johnson
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Неизвестна честота	Оток

Следните нежелани реакции са докладвани при някои статини:

- Депресия
- Нарушения на съня, включително инсомния и кошмари. Сексуална дисфункция
- Изолирани случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4)
- Нарушения на сухожилията, понякога усложнени от руптура.

Докладваната честота на рабдомиолиза, сериозни чернодробни увреди, (основно – увеличени чернодробни трансминази) е по-висока при дозировка 40 mg.

Педиатрична популация: В едно 52-седмично клинично проучване повишаване на креатинкиназата > 10 x ULN и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност са наблюдавани по-често при 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 лекарствени реакции след разрешаване на продажбата 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 националната система за съобщаване на Изпълнителната агенция по лекарствата.

Контакти:



Изпълнителна агенция по лекарствата.

България

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: 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 е вероятно хемодиализата да бъде от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на HMG-CoA редуктазата

Терапевтична класификация

АТС код: C10AA07

Механизъм на действие:

Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скорост-ограничаващия 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 чернодробния синтез 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 на HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и увеличава ApoA-I (вж. таблица 1). Розувастатин понижава и съотношенията на LDL-C/HDL-C, общ C/HDL-C и не-HDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-I.

Таблица 1. 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	не-HDL-C	ApoB	ApoA-1
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-ата седмица и се поддържа след това.

Клинична ефикасност:

Розувастатин е ефективен при възрастни хора, страдащи от хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, независимо от расова принадлежност, пол или възраст, като диабетици или пациенти с фамилен хиперхолестеролемия.



Обобщените данни от III фаза на клиничните проучвания показват, че розувастатин е ефективен при лечение на голяма част от пациенти с тип Па и Пб хиперхолестеролемиа (средна изходна стойност на LDL-C около 4.8 mmol/l) според определените от Европейската общност по атеросклероза прицелни стойности (EAS; 1998). Около 80% от пациентите на 10 mg са достигнали желаните стойности на LDL-C (< 3 mmol/l) според EAS.

В мащабно проучване с форсирано титриране на дозата. 435 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа са лекувани с 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-ма пациента 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 увеличение на нивото на HDL-C в комбинация с ниацин (вж. точка 4.4).

В мултицентрово, двойнослепо, плацебо-контролирано клинично проучване (METEOR) 984 пациенти – между 45 и 70 години с нисък риск за исхемична болест на сърцето (дефинирано като Framingham риск < 10% за Юг) и със средни LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), но със субклинична атеросклероза, установена чрез измерване на OMT (Carotid *ultima* Media Thickness), са рандомизирани на 40 mg розувастатин веднъж дневно или плацебо за 2 години. Розувастатин значително забави 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 на групата на розувастатин е -0.0014 mm/година (-12%/година – несигнификантно) в сравнение с плацебо-групата с прогресия +0.0131 mm/година (1,12/година; $p < 0,0001$). Не е демонстрирана директна взаимовръзка между понижението на CIMT нивата и понижения риск от сърдечно-съдови събития.

Популацията в проучването METEOR е с нисък риск от исхемична болест на сърцето и не е представителна за таргетната популация на Розувастатин 40 mg. Дозировката от 40 mg трябва да се предписва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемиа с висок сърдечно-съдов 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 (розувастатин калций) върху появата на големи атеросклеротични сърдечно-съдови събития при 17 802 мъже (> 50 години) и жени (> 60 години).

Участниците в проучването са рандомизирани на плацебо ($n = 8901$) или на 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 лица с базисен риск по Фрамингам > 20% (1558 лица) се наблюдава 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 високорискова група ($p = 0,193$).

При post-hoc анализ на високорискова подгрупа лица (9302 лица общо) с изходна стойност на LDL-C над 190 mg/dl (екстраполиран да включи лица над 65 години) се констатира значителна редукция в комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт ($p = 0,0003$) при лечението



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 на розувастатин и 6.2% от с плацебо-групата прекратяват приема на изследваното лекарство поради нежелано събитие. Най-честите нежелани събития, водещи до спиране 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

При проведено двойнослепо, рандомизирано, мултицентрово, плацебо-контролирано 12-седмично проучване ($n = 176$, 97 от мъжки пол и 79 от женски пол) са обхванати пациенти на възраст 10-17 години (стадий II-IV по Танер, момичета поне 1 година след началото менструацията) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа. 12 седмици участниците получават дневни дози розувастатин 5 mg, 10 mg, 20 mg или плацебо. В началото на проучването около 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. Последвано е от 40-седмично ($n=173$, 96 от мъжки пол и 77 от женски пол), открито, фаза титриране на дозата на розувастатин проучване. В продължение на 40 седмици всички участници получават дневна доза розувастатин.

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

В края на 40-седмичното, открито, целящо титриране, проучване, при дози до максимум 20 mg веднъж дневно, 70 от 173 пациенти (40,5%) постигат целта за LDL холестерол под 2,8 mmol/l.

След 52 седмици спазване на изследваното лечение не е установен никакъв ефект върху растежа, теглото, ВМІ или половото съзряване (вж. точка 4.4). Опитът от клинични проучвания с пациенти в детска и юношеска възраст е ограничен и дългосрочните ефекти на розувастатин (> 1 година) върху пубертета са неизвестни. Това проучване ($n = 176$) не беше предназначено за сравняване на редки нежелани лекарствени реакции.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция: Максимални плазмени нива се достигат 5 часа след перорално приемане. Абсолютната бионаличност е приблизително 20%.

Разпространение: Розувастатин се поема основно от черния дроб, който е основното място на синтезиране на холестерола и отделяне на LDL-C. Обемът на разпределение на розувастатин е приблизително 134 л. Розувастатин се свързва с плазмените протеини, предимно албумина, приблизително в 90%.

Метаболизъм: Метаболизмът на розувастатин е ограничен (около 10%). *In vitro* проучвания на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че розувастатин е слаб субстрат за цитохром P450 обусловен метаболизъм. CYP2C9 е основният изоензим, участващ в метаболизма на розувастатин, а 2C19, 3A4 и 2D6 участват в по-малка степен. Основните метаболити са N-десметил и лактон. N-десметил е около 50% по-малко активен в сравнение с розувастатин, докато лактон се счита за клинично неактивен. Розувастатин определя повече от 90% от активността на циркулиращия инхибитор на HMG-CoA редуктазата.

Екскреция: Приблизително 90% от розувастатин се елиминират като непроменено лекарство в фекалиите (абсорбирано и неабсорбирано лекарствено вещество), като останалата част се екскретират в урината. Около 5% се екскретират непроменен в урината. Плазменият полуживот е около 19 часа.



Плазменият полуживот не се увеличава с увеличаване на дозата. Средният плазмен клирънс е приблизително 50 литра на час (коэффициент на вариабилност 21,7%). Както при други инхибитори на редуказата чернодробното поемане на розувастатин включва мембрания преносител OATP-C. Този преносител е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

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

Специални популации:

Възраст и пол: Възрастта или пола нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на Розувастатин при възрастни. Фармакокинетиката на розувастатин при подрастващи и деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия е сходна с тази на възрастните доброволци (вж. „Педиатрична популация“ по-долу).

Раса: Фармакокинетичните проучвания показват, че при индивиди от азиатската раса (японци, китайци, филипинци, вьетнамци и корейци) се наблюдава двукратно повишаване в средната AUC и C_{max} , сравнено с индивиди от кавказката раса. При индийци е налице повишаване на AUC и C_{max} 1,3 пъти. Не е известно какво е значението на факторите на околната среда и на генетичните фактори за появата на тези разлики. Един популационен фармакокинетичен анализ показва, че между индивидите от кавказката и от черната раса няма клинично значими различия.

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

Чернодробна недостатъчност: В едно 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 два пъти в сравнение с лица с по-нисък резултат по Child-Pugh. Няма данни за пациенти с резултат по Child-Pugh над 9.

Педиатрична популация: Фармакокинетичните параметри при педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст 10 до 17 години не са напълно характеризирани. Малко фармакокинетично проучване с розувастатин (приет като таблетки) при 18 педиатрични пациенти показва, че експозицията при педиатрични пациенти е сравнима с експозицията при възрастни пациенти. В допълнение резултатите показват, че не се очакват големи отклонения от дозовата пропорционалност.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не са показали специален риск при хора въз основа на стандартните проучвания за безопасност върху основните системи, генотоксичност, канцерогенен потенциал. Не са провеждани специфични изследвания, оценяващи ефектите върху hERG. Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но са наблюдавани при животни при нива на експозиция близки до клиничните, са следните: в изпитвания за токсичност след многократно приложение се наблюдават хистопатологични чернодробни изменения, вследствие на фармакологичното действие на розувастатин при мишки, плъхове и в по-ниска степен в жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. В допълнение се наблюдава токсичност, засягаща тестисите при маймуни и кучета при многократно дози. Репродуктивна токсичност при плъхове, за която се съди по намалените големина, тегло и преживяемост на малките, се наблюдава при матернотоксични дози на системна експозиция няколко пъти над терапевтична експозиция.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Натриев безводен карбонат
Кросповидон (Туре А)
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

Поливинил алкохол
Титанов диоксид (E171)
Талк
Лецитин (соя) (E322)
Ксантанова гума
Сънсет жълт FCF алуминиев лак (E110)
Индиго кармин алуминиев лак (E132)
Алура червен АС алуминиев лак (E129)

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхраняват при температура под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC/Alu блистер в картонена опаковка.
Размер на опаковката: 28 или 30 филмирани таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Указания за употреба, работа с продукта и изхвърлянето му

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Чайкафарма Висококачествените Лекарства" АД
Бул. "Г. М. Димитров" № 1, гр. София 1172, България
тел.: +359 2 962 54 54
факс: +359 2 9603 703
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Росста 10 mg - Per. №: 20150123



Росста 20 mg - Per. №: 20150124

Росста 40 mg - Per. №: 20150125

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

Дата на първо разрешение за употреба: 21.04.2015

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Юни, 2020

