

## -1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Заранта 5 mg филмирани таблетки  
Заранта 10 mg филмирани таблетки  
Заранта 20 mg филмирани таблетки  
Заранта 40 mg филмирани таблетки

Zaranta 5 mg film-coated tablets  
Zaranta 10 mg film-coated tablets  
Zaranta 20 mg film-coated tablets  
Zaranta 40 mg film-coated tablets

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20100155
Разрешение № П-8085 / 10.03.2010
Одобрение №

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Заранта 5 mg филмирани таблетки:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg розувастатин (*rosuvastatin*) като розувастатин калций

Заранта 10 mg филмирани таблетки:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg розувастатин (*rosuvastatin*) като розувастатин калций

Заранта 20 mg филмирани таблетки:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*) като розувастатин калций

Заранта 40 mg филмирани таблетки:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg розувастатин (*rosuvastatin*) като розувастатин калций

Помощни вещества:

Заранта 5 mg филмирани таблетки:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 43,5 mg лактоза монохидрат.

Заранта 10 mg филмирани таблетки:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 87,0 mg лактоза монохидрат.

Заранта 20 mg филмирани таблетки:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 174,0 mg лактоза монохидрат.

Заранта 40 mg филмирани таблетки:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 348,0 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Заранта 5 mg филмирани таблетки:  
Бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки. От едната страна има вдлъбнато релефно изображение С33.

Заранта 10 mg филмирани таблетки:  
Бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки. От едната страна има вдлъбнато релефно изображение С34.

Заранта 20 mg филмирани таблетки:  
Бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки. От едната страна има вдлъбнато релефно изображение С35.

**Заранта 40 mg филмирани таблетки:**

Бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки. От едната страна има вдлъбнато релефно изображение С36.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

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.

### **4.2 Дозировка и начин 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 дозировка се определя от индивидуалните терапевтични цели, които се определят от препоръките на съвременните консенсусни ръководства за контрол на холестеролемията.

Препоръчваната начална доза е 5 mg или 10 mg перорално веднъж дневно, както при пациенти, които не са приемали статини, така и при преминаване от друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Изборът на начална доза зависи от нивото на серумния холестерол, бъдещия сърдечно-съдов риск и риска от поява на нежелани лекарствени реакции (вж. по-долу).

При необходимост дозата може да се коригира като се премине на следващото дозово ниво след 4 седмици (вж. точка 5.1). Предвид повишената честота на докладване на нежелани реакции при доза от 40 mg в сравнение с по-ниските дози (вж. точка 4.8), последно титриране до максималната доза от 40 mg трябва да се предприема само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия с висок сърдечносъдов риск (особено тези с фамилна хиперхолестеролемия), 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.

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

#### Употреба при деца

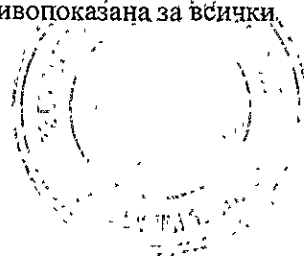
Безопасност и ефикасност не са установени при деца. Опитът е ограничен до малък брой деца (на 8-годишна възраст и по-големи) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Поради тази причина понастоящем Заранта не се препоръчва за употреба при деца.

#### Употреба при пациенти в старческа възраст

Препоръчваната начална доза при пациенти >70 годишна възраст е 5 mg (вж. точка 4.4). Друго коригиране на дозировката в зависимост от възрастта не е необходимо.

#### Дозирание при пациенти с увредена бъбречна функция

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено увреждане на бъбречната функция. При пациенти с умерено увреждане на бъбречната функция препоръчваната начална доза е 5 mg (креатининов клирънс <60 ml/min). Дозировката от 40 mg е противопоказана при пациенти с умерено увреждане на бъбречната функция. При пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция употребата на Заранта е противопоказана за всички дозировки (вж. точки 4.3 и 5.2).



#### Дозирание при пациенти с увредена чернодробна функция

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

#### Раса

При пациенти от азиатска раса се наблюдава повишена системна експозиция на лекарството (вж. точки 4.4 и 5.2). Препоръчаната начална доза при пациенти с азиатско потекло е 5 mg. При тези пациенти е противопоказано приложение на доза от 40 mg (вж. точка 4.3).

#### Дозирание при пациенти, предразположени към развитие на миопатия

При пациенти с предразполагащи фактори за развитие 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).

### **4.3 Противопоказания**

Заранта е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към розувастатин или някое от помощните вещества.
- при пациенти с активно чернодробно заболяване, включително неуточнено, продължително покачване на серумните трансаминази и всяко покачване на серумна трансаминаза три пъти над горната референтна граница.
- при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс <30 ml/min).
- при пациенти с миопатия.
- при пациенти, приемащи едновременно циклоспорин.
- по време на бременност, кърмене и при жени в детеродна 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 увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс под 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 с фибрат
- злоупотреба с алкохол
- състояния, при които може да се повиши плазменото ниво на лекарството
- лица от азиатската раса
- съпътстващо лечение с фибрати.

(вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2)

### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

#### Бъбреци

При пациенти, лекувани с по-високи дози Заранта, по-конкретно 40 mg, е наблюдавана протеинурия, която е установена при изследване с тест-ленти, с предимно тубулен произход и в повечето случаи с преходен или интермитентен характер. Няма данни дали протеинурията предшества остро или прогресивно бъбречно заболяване (вж. точка 4.8). Честотата на докладване на оценените като сериозни бъбречни нежелани събития по време на постмаркетингова употреба е по-висока при дозировка от 40 mg. По време на рутинното

проследяване на пациенти, обичайно третиран с 40 mg, трябва да се прави и оценка на бъбречната функция.

#### Скелетна мускулатура

Ефекти върху скелетната мускулатура (миалгия, миопатия и, по-рядко рабдомиолиза) са съобщавани при приложение на всички дозови режими със Заранта, особено при дози над 20 mg. Много рядко случаи на рабдомиолиза са съобщавани при употреба на ezetimibe в комбинация с инхибитор на HMG-CoA редуктаза. Не може да бъде изключено фармакодинамично взаимодействие (вж. точка 4.5.) и е необходимо внимание при комбинираното им прилагане.

Както при другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, докладваната честота на рабдомиолиза, свързана със Заранта по време на постмаркетинговата употреба е по-висока при дозировка от 40 mg.

#### Изследване на креатинкиназата

Креатинкиназата (СК) не трябва да се определя след физическо натоварване или при наличието на друга правдоподобна причина за увеличение на СК, което може да затрудни интерпретацията на резултата. Ако нивото на СК е значително повишено на изходно ниво (> 5 пъти над горната референтна граница), повторно определяне трябва да бъде направено в рамките на 5-7 дни. Ако се потвърди изходно ниво на СК > 5 пъти над горната референтна граница, лечението не трябва да започва.

#### Преди лечението

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

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

При тези пациенти, рискът от лечението трябва да се съобрази с възможната полза, като се препоръчва клинично наблюдение. Ако изходното ниво на СК е значително повишено (>5 пъти над горната референтна граница) лечението не трябва да започва.

#### По време на лечението

Трябва да се иска от пациентите незабавно да съобщават за появата на необясними мускулни болки, усещане за слабост или крампи, особено ако са свързани с неразположение или фебрилитет. При тези пациенти трябва да се изследва нивото на СК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивото на СК е значително повишено (> 5 пъти над горната референтна граница) или мускулните симптоми са тежки и причиняват дискомфорт по време на обичайната активност (дори нивото на СК да е  $\leq 5$  пъти над горната референтна граница). Ако симптомите изчезнат и нивото на СК се нормализира, може да се помисли за възобновяване на лечението със Заранта или с алтернативен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, прилаган в най-ниска доза, под наблюдение. Рутинното мониториране на нивото на СК при пациенти без симптоми не е основателно.

По време на клиничните изпитвания не са получени данни за увеличаване на ефектите върху скелетната мускулатура в малката група пациенти, при които розувастатин е прилаган със съпътстващо лечение. Увеличение на честотата на миозит и миопатия е наблюдавано обаче при пациенти, приемащи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с производни на

фибриновата киселина, включващи гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови антимикотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици.

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

Заранта не трябва да се употребява при пациенти с остри, сериозни състояния, показателни за 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).

#### Влияние върху черния дроб

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Заранта 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 за оценка на функцията на черния дроб преди и 3 месеца след започване на лечението. Заранта трябва да бъде преустановен или дозата трябва да бъде намалена, ако нивото на серумните трансaminaзи надвишава три пъти горната референтна граница. Съобщената честота на сериозни нежелани реакции от страна на черния дроб (състоящи се основно в увеличени трансaminaзи), по време на постмаркетинговата употреба, е по-висока при дозата от 40 mg.

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

#### 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 и 5.2).

#### Протеазни инхибитори

Не се препоръчва съпътстващо приложение на протеазни инхибитори (вж. точка 4.5)

#### Интерстициална белодробна болест

Съобщени са изолирани случаи на интерстициална белодробна болест при прием на някои статини, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Признаците могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, отслабване на телло и фебрилитет). При подозрение, че пациент е развил интерстициална белодробна болест, лечението със статин трябва да бъде преустановено.

#### Непоносимост към лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени ензимни дефекти като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействия**

**Циклоспорин:** При съпътстващо приложение на розувастатин и циклоспорин, средните стойности на AUC на розувастатин са били средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вж. точка 4.3.).

Съпътстващото приложение не е повлияло плазмените концентрации на циклоспорин.

**Антагонисти на витамин К:** подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започването на лечение със Заранта или титрирането на дозата му при пациенти, приемащи антагонисти на витамин К (като варфарин или други кумаринови антикоагуланти) може да

доведе до повишаване на International Normalised Ratio (INR). Прекъсването на лечението или намаляването на дозата на титриране със Заранта може да доведе до намаление на INR. При подобни случаи се препоръчва мониториране на INR.

*Езетимиб:* Съпътстващата употреба на розувастатин и езетимиб не води до промени в AUC или  $C_{max}$  и при двете активни вещества. Въпреки това, не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между тях, което да има като резултат нежелани реакции (вж. точка 4.4.)

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

Въз основа на данни от фармакокинетичните проучвания за специфични лекарствени взаимодействия, не се очаква взаимодействие с фенофибрат, но е възможна поява на фармакодинамични взаимодействия. Гемфиброзил, фенофибрат и останалите медикаменти от групата на фибратите и липидопонижаващите дози ( в дози  $\geq 1$  гр/ден) на ниацин (никотинова киселина) повишават риска от поява на миопатия при комбиниране с инхибитори на хидроксиметил-глутарил-коензим А редуктазата, вероятно поради факта, че последните могат да предизвикат появата на това усложнение и при монотерапия. Дозата от 40 mg е противопоказана при съпътващо лечение с фибрати (вж. точки 4.3 и 4.4). При тези пациенти лечението трябва да започне с 5 mg.

*Протеазни инхибитори:* Въпреки че точният механизъм на взаимодействие не е известен, съвместното приложение на протеазни инхибитори може рязко да повиши експозицията на розувастатин. Съпътстващото приложение на 20 mg розувастатин и комбиниран продукт, състоящ се от два протеазни инхибитора (400 mg lopinavir/ 100 mg ritonavir) по време на едно фармакокинетично проучване при здрави доброволци е свързано с приблизително дву- и петкратно нарастване на  $AUC_{(0-24)}$  и  $C_{max}$  на розувастатин в равновесно състояние. Поради това, не се препоръчва съвместното приложение на розувастатин при пациенти със СПИН, приемащи протеазни инхибитори (вж. също точка 4.4).

*Антиациди:* Едновременният прием на розувастатин и на антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид, е довел до намаление на плазмената концентрация на розувастатин с около 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* Съпътстващата употреба на розувастатин и еритромицин е довел до намаление с 20% на  $AUC_{(0-1)}$  и с 30% на  $C_{max}$  на розувастатин. Взаимодействието може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет вследствие на приемането на еритромицин.

*Перорални контрацептиви/хормонозаместителна терапия:* Съпътстващата употреба на розувастатин и перорални контрацептиви е довело до повишаване на AUC на етинилестрадиол 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 розувастатин и хормонозаместителна терапия. Ето защо взаимодействието описано по-горе не трябва да бъде изключено като вероятно. Въпреки това тази комбинация е била широко прилагана при жени по време на клинични изпитвания и е била толерирана добре.

*Други лекарствени продукти:* Въз основа на данните от клинични проучвания за специфични 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. В допълнение, розувастатин не е подходящ субстрат на тези изоензими. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между розувастатин флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4). Едновременният прием на

итраконазол (инхибитор на СYP3A4) и розувастатин води до 28% увеличение на AUC на розувастатин. Това малко увеличение не е клинично значимо. Поради това, лекарствени взаимодействия вследствие на метаболизъм, медиран от цитохром P450 не се очакват.

#### 4.6 Употреба по време на бременност и кърмене

Розувастатин е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Жени в детеродна възраст трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки.

Холестеролът и други продукти на биосинтезата на холестерол 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 при 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. Розувастатин се отделя в млякото на пълхове. Няма установени данни за отделяне в млякото при хората (вж.точка 4.3).

#### 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. Преди шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че по време на лечението може да се наблюдава световъртеж.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на контролирани клинични изпитвания под 4% от пациентите, лекувани с розувастатин са прекъснали лечението поради нежелани събития.

Честота на нежеланите реакции, съобщавани по време на клинични изпитвания и/или постмаркетинговия период, е следната:

Системо- органични класове	Чести ( $\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до <1/100)	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до <1/1 000)	Много редки (<1/10 000)
Нарушения на имунната система			реакции на свръхчувствителност, (включително ангиоедем)	
Нарушения на нервната система	световъртеж, главоболие			полиневропатия, загуба на памет
Стомашно- чревни нарушения	констипация, коремна болка, гадене		панкреатит	
Хепатобилиарни нарушения				жълтеница, хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		сърбеж, обриви, уртикария		
Нарушения на мускулно- скелетната система и	миалгия		миопатия (вкл.миозит), рабдомиолиза	артралгия

Системо- органични класове	Чести ( $\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до <1/100)	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до <1/1 000)	Много редки (<1/10 000)
съединителната тъкан				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътници				хематурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения			
Изследвания			увеличени трансаминази	

Следните нежелани събития са съобщавани при употребата на някои статини:

Нарушения на съня, в т.ч. инсомния и кошмари

Загуба на паметта

Депресия

Сексуална дисфункция

Изолирани случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължително лечение (вж. точка 4.4)

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

Съобщената честота на рабдомиолиза, сериозни събития, свързани с увреждане на бъбречната функция и сериозни събития, свързани с увреждане на чернодробната функция (състоящи се предимно в увеличени трансаминази) е по-висока при дозата от 40 mg.

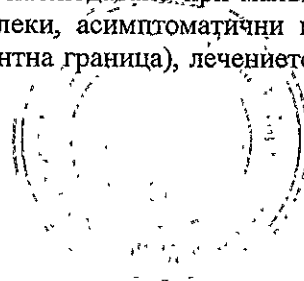
*Ефекти върху бъбреците:* При пациенти, лекувани с розувастатин е наблюдавана протеинурия, установена при изследване с тест-лентички и която е с предимно тубулен произход.

В определени моменти от лечението при <1% от пациентите приемащи 10 и 20 mg и при приблизително 3% от пациентите, лекувани с 40 mg са наблюдавани промени в количеството протеин в урината (полуколичествено определяне) от отрицателен резултат или следи до ++. Незначително отклонение в посока от отрицателен резултат или следи към + е наблюдавано при доза от 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно в процеса на лечението. От прегледа на данните при клиничните изпитвания и постмаркетинговите проучвания до сега не е идентифицирана причинно-следствена връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

При пациенти, лекувани с розувастатин е наблюдавана хематурия, но данните от клиничните изпитвания сочат, че честота ѝ е ниска.

*Ефекти върху скелетната мускулатура:* Въздействия върху скелетната мускулатура, като миалгия, миопатия (вкл.миозит) и, рядко, рабдомиолиза, със или без остра бъбречна недостатъчност, са съобщавани при пациенти, лекувани с розувастатин, за всички дози, и особено с дози над 20 mg.

Увеличение на нивото на СК вследствие на увеличение на дозата е наблюдавано при малък брой пациенти, приемащи розувастатин; повечето от случаите са леки, асимптоматични и преходни. Ако нивото на СК се повиши (>5 пъти над горната референтна граница), лечението трябва временно да бъде преустановено (вж. точка 4.4)





*Ефекти върху черния дроб:* Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, увеличение на трансминазите, свързано с дозировката, е наблюдавано при малък брой пациенти, приемащи розувастатин; повечето от случаите са леки, асимптоматични и преходни.

#### 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, АТС код: C10A A07

##### Механизъм на действие

Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скорост-ограничаващият ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонат, прекурсор на холестерола. Основното място на действие на розувастатина е черния дроб, прицелният орган за намаляване нивото на холестерол.

Розувастатин увеличава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност, като засилва залавянето 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 холестерол в LDL (LDL-C), общия холестерол (TC) и триглицеридите (TG) и повишава холестерола в HDL (HDL-C). Той също понижава ApoB, холестерол извън HDL, холестерола в VLDL, триглицеридите във VLDL и увеличава ApoA-I (вижте таблицата по-долу). Розувастатин понижава и съотношението холестерол в LDL/холестерол в HDL, общ холестерол / холестерол в HDL и холестерол извън HDL (non HDL-C)/холестерол в HDL и ApoB/ApoA-I.

Отговор на дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип IIa и IIb) (коригиран среден процент на промяна спрямо изходното ниво):

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

Терапевтичният ефект се забелязва в рамките на 1 седмица от началото на лечението 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

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

Обобщените данни от клиничните проучвания от фаза III показват, че розувастатин е ефективен при лечение на голяма част от пациенти с тип IIa и IIb хиперхолестеролемия (средна изходна стойност на холестерол в VLDL 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 хорестерол в VLDL (<3 mmol/l) според EAS.

В едно мащабно проучване с форсирано титриране на дозата 435 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са лекувани с 20 mg до 80 mg. Всички дозировки показват положителен ефект върху липидните показатели и достигане до прицелните цели на лечението. След достигане на дневна доза от 40 mg (12 седмично лечение), хорестерол в LDL намалява с 53%. 33% от пациентите достигат препоръчаните в ръководствата на EAS стойности на хорестерол в LDL (<3 mmol/l).

В едно отворено проучване с форсирано титриране на дозата при 42 пациента с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са отчетени резултатите от приемане на 20 - 40 mg розувастатин. Като цяло в групата средното понижаване на холестерол в LDL е 22%.

При клинични изпитвания с ограничен брой пациенти розувастатин показва адитивна ефикасност при намаляване на триглицеридите, когато е приеман в комбинация с фенофибрат и увеличение на нивото на холестерол в HDL в комбинация с ниацин (вж. точка 4.4).

Не е доказано, че розувастатин предотвратява усложненията, свързани с нарушения липиден метаболизъм като исхемична болест на сърцето, тъй като все още не са завършени проучванията на розувастатин за смъртност и заболяемост.

В едно многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (METEOR), 984 пациента между 45 и 70 години с нисък риск за исхемична болест на сърцето (дефинирано като Framingham риск <10% за 10 години), със среден холестерол в LDL 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), но със субклинична атеросклероза установена чрез измерване дебелината на каротидната интима медия (Carotid Intima Media Thickness) бяха рандомизирани на 40 mg розувастатин веднъж дневно или плацебо за 2 години. Розувастатин значително забави прогресията до максималната стойност на CIMT на всички 12 места на каротидните артерии в сравнение с плацебо -0,0145 mm/година [95% доверителен интервал -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Промяната спрямо изходните стойности за групата на розувастатин е -0,0014 mm/година (-0,12%/година [несигнификантно]) в сравнение с групата на плацебо с прогресия от +0,0131 mm/година (1,12%/година [p<0,0001]). Не е демонстрирана директна взаимовръзка между понижението на CIMT и понижения риск от сърдечносъдови събития. Популацията в проучването METEOR е с нисък риск от исхемична болест на сърцето и не е представителна за таргетната популация на розувастатин 40mg. Дозировката от 40mg трябва да се предписва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия с висок сърдечносъдов риск (вж. точка 4.2).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

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

*Разпределение:* Розувастатин се поема основно от черния дроб, който е основното място на синтезиране на холестерола и очистиране на хорестерола в LDL. Обемът на разпределение на розувастатин е приблизително 134 l. Розувастатин е свързан с плазмените протеини, предимно албумина, приблизително в 90%.

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

*Елиминиране:* Приблизително 90% от розувастатин се елиминират като непроменено лекарство с фекалиите (състоящо се от абсорбирано и неабсорбирано активно вещество), като останалата част се екскретира с урината. Около 5% се екскретира непроменен в урината. Плазменият

полуживот е около 19 часа. Времето на полуживот не се увеличава при по-високи дози. Средният плазмен клирънс е приблизително 50 литра/час (коэффициент на вариабилност 21,7%). Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, чернодробното поемане на розувастатин включва мембранния преносител OATP-C. Този преносител е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

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

Специални групи пациенти:

*Възраст и пол:* Възрастта или пола нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на розувастатин.

*Раса:* Фармакокинетичните проучвания показват, че при индивиди от азиатската раса (японци, китайци, филипинци, виетнамци и корейци), се наблюдава 2-кратно повишаване на средната AUC и  $C_{max}$ , отколкото при индивиди от кавказката раса; при индийци е налице повишаване на средната AUC и  $C_{max}$  1,3 пъти. Популационния фармакокинетичен анализ показва, че между индивидите от кавказката и черната раса няма клинично значими различия.

*Увредена бъбречна функция:* По време на клинично проучване при лица с различна степен на увреждане на бъбречната функция, лекото до умерено увреждане не е повлияло плазмените концентрации на розувастатин или на неговия N-дезметил метаболит. Лица с тежко увреждане на бъбречната функция обаче ( $CrCl < 30$  ml/min) са имали 3-кратно увеличение на плазмената концентрация в сравнение със здрави доброволци и 9 пъти по-висока концентрация на N-дезметил метаболита. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин при пациенти на хемодиализа са приблизително 50% по-високи в сравнение със здрави доброволци.

*Увредена чернодробна функция:* В клинично проучване при 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. Въпреки това, при двама пациенти с 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.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не са показали специален риск при хора въз основа на стандартните проучвания за безопасност, хронична токсичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал. В проучване при плъхове в пре- и постнаталния период е налице репродуктивна токсичност, за която се съди по намалените размери, тегло, както и по намалената преживяемост на потомството. Тези резултати са наблюдавани при токсични за бременното животно дози на системна експозиция няколко пъти над нивото на терапевтична експозиция.

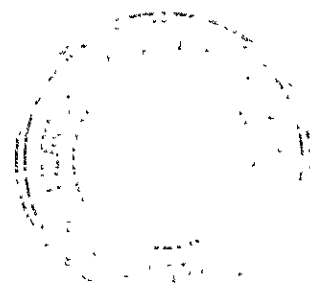
## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Магнезиев стеарат  
Целулоза, микрокристална (12)  
Магнезиев хидроксид  
Кросповидон (Туре А)  
Лактоза монохидрат

Покритие на таблетката:



Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 3350  
Талк  
Поли(винил алкохол)

#### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

#### **6.3 Срок на годност**

2 години.

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

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.  
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

#### **6.5 Данни за опаковката**

Таблетките са опаковани в блистер (OPA/Alu/PVC//Alu), съдържащ 28 или 30 филмирани таблетки, в една сгъваема картонена кутия.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Няма специални изисквания.

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

Gedeon Richter Plc.  
1103 Budapest,  
Gyömrői út 19-21.  
Унгария

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

<[ Да се попълни съгласно националните изисквания]>

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

<[ Да се попълни съгласно националните изисквания]>

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

<[Да се попълни съгласно националните изисквания]>

