

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Crestor 20 mg film-coated tablets.
Крестор 20 mg филмирани таблетки.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20040 105
Разрешение №	9201 / 31.03.2010
Одобрение №/.....

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*) като розувастатин калций. Всяка таблетка съдържа 182.6 mg лактоза монохидрат.

За помощните вещества виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Crestor 20 mg таблетка

Кръгла, оцветена в розово, на таблетката е отпечатано "ZD4522" и '20' от едната страна, от другата е плоска.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Първична хиперхолестеролемия (тип IIa включително хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия) или смесена дислипидемия (тип IIIb) като добавка към диетата, когато резултатът от диетата и други нефармакологични мерки (напр. физическите 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 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 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 или 10 mg веднъж дневно, както при пациенти, които не са приемали статини, така и при преминаване от друг инхибитор на HMGCoA 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 (виж раздел 5.1. Фармакодинамични свойства). 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 дози (вж. Раздел 4.8 Нежелани реакции), 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 (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). При започване на лечение с 40 mg се препоръчва постоянно наблюдение на пациента от специалист.

Crestor може да се приема по всяко време на деня със или без храна. Доза от 5 mg можете да получите като разделите на две таблетката от 10 mg.

Употреба при деца

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

Употреба при пациенти в напреднала възраст

Препоръчаната първоначална доза при пациенти над 70 годишна възраст е 5 mg (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). 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 първоначална доза е 5 mg (креатининов клирънс под 60 мл/мин.). Дозировката от 40 mg е противопоказана при пациенти с умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане употребата на Crestor е противопоказна. (Виж раздел 4.3 Противопоказания и раздел 5.2. Фармакокинетични свойства.)

Дозирание при пациенти с чернодробно увреждане

Не е наблюдавана повишена системна експозиция на rosuvastatin 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 (виж раздел 5.2. Фармакокинетични свойства). При тези пациенти трябва да се предприеме оценка на бъбречната функция (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Няма данни за пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh над 9. Crestor е противопоказан при пациенти с активно чернодробно увреждане (виж раздел 4.3 Противопоказания)

Раса

При пациенти от азиатската раса се наблюдава повишена системна експозиция на медикамента (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба и раздел 5.2 Фармакокинетични свойства). Препоръчаната първоначална доза при пациенти с азиатско потекло е 5 mg. При тези пациенти е противопоказано приложение на доза от 40 mg.

Дозиране при пациенти, предразположени към развитие на миопатия

При пациенти с предразполагащи фактори за развитите на миопатия препоръчаната начална доза е 5 mg (вж. Раздел 4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба).

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

4.3. Противопоказания

Crestor е противопоказан:

- * при пациенти със свръхчувствителност към rosuvastatin или някое от помощните вещества.
- * при пациенти с активно чернодробно заболяване включително неуточнено, продължително покачване на серумните трансаминази и всяко покачване на серумната трансаминаза 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 мл/мин.)
- 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 медикамента
- лица от азиатската раса
- съпътстващо лечение с фибрати.

(виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба, раздел 4.5 взаимодействия с други лекарствени средства и други форми на взаимодействия и раздел 5.2 Фармакокинетични свойства).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Бъбреци:

При пациенти лекувани с по-високи дози Crestor, 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. Протеинурията не е доказана да предшества остро или прогресивно бъбречно заболяване (виж раздел 4.8 Нежелани ефекти). Докладваната честота на сериозни бъбречни увреди 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 - рабдомиолиоза) са съобщавани при приложение на всички дозови режими, особено при дози над 20 mg. Много редки случаи на рабдомиолиоза са докладвани при използването на ezetimibe в комбинация с НМГ-СоА редуктазни инхибитори. Не може да бъде изключено фармакодинамично взаимодействие (виж 4.5. взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействия) и е необходимо внимание при комбинираното им използване. Както при другите НМГ-СоА редуктазни инхибитори, докладваната честота на рабдомиолиоза асоциирана с Crestor при пост-маркетинговата употреба е по-висока при 40 mg дозировка.

Измерване на креатин киназата

Креатин киназата (СК) не трябва да се измерва след усиления 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 други инхибитори на НМГ-СоА редуктазата, Crestor трябва да бъде предписван с особено внимание при пациенти, за които са налице фактори предразполагащи развитие на миопатия/ рабдомиолиоза. Такива фактори са:

- * бъбречно увреждане
- * хипотиреоидизъм
- * лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно заболяване
- * установена мускулна токсичност към други НМГ-СоА 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 (виж раздел 5.2 Фармакокинетични свойства)
- * 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 задължават незабавно да докладват 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 Crestor 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.

При клиничните изпитвания на CRESTOR не са наблюдавани данни за повишени ефекти върху скелетната мускулатура в малката група пациенти, при които Crestor 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 антимиотици, 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 Crestor не е препоръчителна. Ползата от допълнително снижаване в липидните нива в резултат от комбинираното приемане на Crestor 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.

(Виж раздел 4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие и раздел 4.8 Нежелани ефекти)

Crestor 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).

Влияние върху черния дроб

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Crestor трябва внимателно да се прилага при пациенти, които приемат голямо количество алкохол или 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. Crestor 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 увреди (заклучващи се главно в увеличени чернодробни трансминази) при пост-маркетинговата употреба е по-висока при 40 mg дозировка.

При пациенти с вторична хиперхолестеролемиа причинена от хипотиреозидизъм или нефротичен синдром основното заболяване трябва да се лекува преди започване на лечение с Crestor.

Раса

Фармакокинетичните проучвания показват, че при пациентите от азиатската раса е налице по-висока експозиция в сравнение с тези от кавказката (бялата) раса (виж раздел 4.2 Дозировка и метод на приложение и раздел 5.2 Фармакокинетични свойства)

Протеазни инхибитори

Не се препоръчва едновременното приложение с протеазни инхибитори (вж. Раздел 4.5).

Непоносимост към лактоза

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

4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействия

Циклоспорин: При едновременното приложение на Crestor с циклоспорин средните стойности на AUC на rosuvastatin са били средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци, на които е приложена същата доза (виж раздел 4.3 Противопоказания). Едновременното приложение не е повлияло плазмените концентрации на циклоспорин.

Антагонисти на витамин К: Подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата започването на лечение с Crestor или титрирането на дозата му при пациенти приемащи антагонисти на витамин К (като варфаин или други кумаринови антикоагуланти) може да доведе до повишение на International Normalised Ratio (INR). Прекъсването на лечението или намаляване на дозата на титриране с Crestor може да доведе до намаление на INR. При подобни ситуации се препоръчва мониториране на INR.

Езетимиб: Едновременното му използване с Crestor не води до промени в AUC или C_{max} и при двата препарата. Въпреки това не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между тях, което да има за резултат нежелани реакции (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Протеазни инхибитори: Въпреки че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременното приложение с протеазни инхибитори може рязко да повиши експозицията на rosuvastatin. Едновременното приложение на 20 mg rosuvastatin и комбиниран продукт, състоящ се от два протеазни инхибитора (400 mg lopinavir / 100 mg ritonavir) по време на едно фармакокинетично проучване при здрави доброволци се асоциира с приблизително дву- и петкратно нарастване в равновесните AUC₍₀₋₂₄₎ и C_{max} на rosuvastatin. Поради това

не се препоръчва едновременното приложение на rosuvastatin при пациенти със СПИН, приемащи протеазни инхибитори (вж. също Раздел 4.4).

Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти: Едновременното приложение на CRESTOR и гемфиброзил е довело до двукратно повишение на C_{max} и AUC на rosuvastatin (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба). 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 липидо-понижаващите дози (в дози ≥ 1 г 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 (виж раздел 4.3 Противопоказания и раздел 4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба). При тези пациенти лечението също трябва да започне с 5 mg.

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

Еритромицин: Едновременния прием на Crestor и еритромицин е довел до 20% намаление на AUC (0-t) и 30% намаление на C_{max} на rosuvastatin. Взаимодействието може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет вследствие на приемането на еритромицин.

Перорални контрацептиви/хормонозаместваща терапия: Едновременния прием на Crestor и перорални контрацептиви е довело 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 Crestor 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 ин витро и ин виво проучвания показват, че rosuvastatin не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. Rosuvastatin 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). Едновременния прием на итраконазол (инхибитор на

СУР3А4) и rosuvastatin води до 28% увеличение на АUC на rosuvastatin. Това малко увеличение не е клинично значимо. По тази причина лекарствени взаимодействия в следствие на метаболизъм, медиран от цитохром Р450 не се очакват.

4.6. Употреба по време на бременност и кърмене

Crestor е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Жени в детородна възраст трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки.

Холестеролът и други продукти на холестерол биосинтезата 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 (виж раздел 5.3 Предклинични данни за безопасност). Ако пациентка забременее по време на лечение с това лекарство приема трябва да бъде незабавно преустановен. Rosuvastatin се отделя в млякото на пълхове. Няма установени данни за отделяне в млякото при хората. (виж раздел 4.3 Противопоказания).

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за установяване на влиянието на Crestor върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните свойства, не се очаква Crestor 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 Crestor, обикновено са леки и преходни. При контролираните клинични изпитвания под 4% от пациентите, лекувани с Crestor, са прекъснали лечението поради нежелани събития.

Честотата на нежеланите събития е съобразена със следната скала:
Чести (>1/100, <1/10); Нечести (>1/1,000, <1/100); Редки (>1/10,000, <1/1000); Много редки (<1/10,000); Неустановена честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Имунна система

Редки: реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем.

Нервна система

Чести: главоболие, световъртеж

Гастроинтестинални

Чести: констипация, гадене, абдоминални болки

Редки: панкреатит

Кожна и подкожна тъкан:

Нечести: сърбеж, обриви, уртикария.

Нарушения на скелетната мускулатура, съединителна тъкан и костите

Чести: миалгия

Редки: миопатия (вкл. миозит) и рабдомиолиза

Общи неразположения

Чести: астения

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

Ефекти върху бъбреците:

При пациенти, лекувани с Crestor 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 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 доказано да предшества остро и прогресивно бъбречно заболяване. От прегледа на данните при клиничните опити и пост-маркетинговите проучвания до сега не е идентифицирана причинна връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

При пациенти третирани с Crestor е наблюдавана хематурия, но клиничните данни сочат, че честотата ѝ 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, са установени при пациенти лекувани с Crestor – във всички терапевтични дози, особено в дози над 20 mg.

Увеличение на нивото на СК в следствие на увеличение на дозата е наблюдавано при малък брой пациенти на rosuvastatin; множеството 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 (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

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

Постмаркетингови проучвания:

Наред с описаните по-горе нежелани реакции, в постмаркетинговите проучвания с CRESTOR са описани и следните странични ефекти от лечението:
Гастроинтестинални нарушения: Неизвестна честота: диария
Чернодробно-жлъчна система: Много редки: жълтеница, хепатит; *редки:* покачване на чернодробните трансминази.
Мускуло-скелетна система: Много редки: артралгии (болки по ставите).
Нервна система: Много редки: полиневропатия, загуба на памет
Бъбречни заболявания: Много редки: хематурия
Кожна и подкожна тъкан: Неизвестна честота: синдром на Stevens-Johnson

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

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:

Rosuvastatin е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скорост-ограничаващият ензим, който превръща 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A в мевалонат, прекурсор на холестерола. Основно въздействие rosuvastatin оказва върху черния дроб, органът в който се извършва намаляване нивото на холестерол.

Rosuvastatin 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

CRESTOR намалява повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL-холестерола. Той също понижава ApoB, не HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и увеличава ApoA-I (виж Таблица 1). Crestor понижава и съотношенията LDL-C/HDL-C, общ C/HDL-C, неHDL-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-С	HDL-C	TG	неHDL-C	АpoB	АpoA-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 Crestor 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 ефективност:

Crestor е ефективен при възрастни хора 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 III фаза на клиничните проучвания показват, че Crestor 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 прицелни стойности (EAS; 1998); Около 80% от пациентите на 10 mg са достигнали желаните стойности на LDL-C (<3 mmol/l) според EAS.

В едно мащабно проучване с форсирано титриране на дозата 435 пациента с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са лекувани с 20 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% процента от пациентите достигат стойностите на LDL-C според EAS (<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 Crestor. В общата популация средното понижение на LDL-C е 22%.

При клинични изпитвания с ограничен брой пациенти Crestor 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 (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

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

В едно мултицентрово, двойно сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (МЕТЕОР), 984 пациента между 45 и 70 години с нисък риск за исхемична болест на сърцето (дефинирано като Framingham риск <10% за 10 г) и със средни LDL-C 4.0 mmol/l (154.5 mg/dL), но със субклинична атеросклероза установена чрез измерване на СИМТ (Carotid Intima Media Thickness) бяха рандомизирани на 40 mg rosuvastatin веднъж дневно или плацебо за 2 години. Rosuvastatin значително забави прогресията на максималното СИМТ 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 rosuvastatin групата е -0.0014 mm/година (-0.12%/ година (несигнификантно) 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 СИМТ нивата и понижения риск от сърдечносъдови събития. Популацията в проучването МЕТЕОР е с нисък риск от исхемична болест на сърцето и не е представителна за таргетната популация на Crestor 40 mg. Дозировката от 40 mg трябва да се предписва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия с висок сърдечносъдов риск (вж. Раздел 4.2).

5.2. Фармакокинетични свойства

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

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

Метаболизъм: Метаболизмът на rosuvastatin е ограничен (около 10%). *In vitro* проучвания на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че rosuvastatin е слаб субстрат за цитохром P450 обусловен метаболизъм. CYP 2C9 е основния изоензим, който участва в метаболизма на rosuvastatin, 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 rosuvastatin, докато lactone се счита за клинично неактивен. Rosuvastatin определя повече от 90% от активността на циркулиращия HMG-CoA инхибитор на редуктазата.

Екскреция: Приблизително 90% от rosuvastatin се елиминират като непроменено лекарство с фекалиите (абсорбирано и неабсорбирано лекарствено вещество), като останалата част се екскретира с урината. Около 5 % се екскретира 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 редуктазата чернодробното поемане на rosuvastatin включва мембранния преносител OATP-C. Този преносител е важен за чернодробното елиминиране на rosuvastatin.

Линейна кинетика

Системната експозиция на rosuvastatin 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 rosuvastatin.

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}, отколкото при 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 rosuvastatin или на неговия N-desmethyl метаболит. Лица с тежко увреждане обаче (креатининов клирънс < 30 мл/мин) са имали трикратно увеличение на плазмената концентрация в сравнение със здрави доброволци и девет пъти по-висока концентрация на N-desmethyl метаболита. Равновесните плазмени концентрации на rosuvastatin 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 rosuvastatin 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.

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, оценящи 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 в следствие на фармакологичното действие на розувастатин са наблюдавани при мишки, плъхове и в по-ниска степен в жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. В допълнение се наблюдава токсичност по отношение на тестисите при маймуни и кучета при по-високи 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 нивото на терапевтична експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Калциев фосфат
Кросповидон
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Триацетин
Глицерол триацетат
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Блистерни опаковки: Да се съхраняват при температура под 30°C. Съхранявайте в оригиналната опаковка.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистерни опаковки от алуминиево фолио по 28 таблетки.

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

Няма специални указания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca Pharmaceuticals AB
S-151 85 Södertälje

Швеция

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Crestor 20 mg: **20040105**

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

2004-03-08/2009-04-07

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА