

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rosuvastatin Ranbaxy, 5 mg, tabletki powlekane
Rosuvastatin Ranbaxy, 10 mg, tabletki powlekane
Rosuvastatin Ranbaxy, 20 mg, tabletki powlekane
Rosuvastatin Ranbaxy, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 mg: Każda tabletki zawiera 5,198 mg soli wapniowej rozuwastatyny, co odpowiada 5 mg rozuwastatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 42,952 mg laktozy jednowodnej.

10 mg: Każda tabletki zawiera 10,395 mg soli wapniowej rozuwastatyny, co odpowiada 10 mg rozuwastatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 85,905 mg laktozy jednowodnej.

20 mg: Każda tabletki zawiera 20,790 mg soli wapniowej rozuwastatyny, co odpowiada 20 mg rozuwastatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 171,810 mg laktozy jednowodnej.

40 mg: Każda tabletki zawiera 41,581 mg soli wapniowej rozuwastatyny, co odpowiada 40 mg rozuwastatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 343,619 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

5 mg: Jasnożółte do żółtych, okrągłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem 'RT 1' na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

10 mg: Jasnoróżowe do różowych, okrągłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem 'RT 2' na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

20 mg: Jasnoróżowe do różowych, okrągłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem 'RT 3' na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

40 mg: Jasnoróżowe do różowych, owalne tabletki powlekane z wytłoczonym napisem 'RT 4' na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie hipercholesterolemii

Pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat lub starszych (typu IIa, w tym rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) jako leczenie uzupełniające do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające.

Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia jako leczenie uzupełniające do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są nieodpowiednie.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy (patrz punkt 5.1), razem z działaniami mającymi na celu redukcję pozostałych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem i w czasie leczenia pacjent powinien stosować standardową dietę mającą na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu. Dawkowanie należy ustalać indywidualnie, zależnie od celu terapii oraz reakcji pacjenta na leczenie, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami.

Produkt leczniczy Rosuvastatin Ranbaxy może być przyjmowany o każdej porze dnia, z jedzeniem lub bez jedzenia.

Leczenie hipercholesterolemii

Zalecana dawka początkowa to 5 lub 10 mg, doustnie, raz na dobę zarówno u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni innymi lekami z grupy statyn, jak również u leczonych innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. W trakcie ustalania dawki początkowej u każdego pacjenta należy wziąć pod uwagę stężenie cholesterolu, czynniki ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz poniżej). Jeśli jest to konieczne, po 4 tygodniach leczenia dawkę można zwiększyć (patrz punkt 5.1). Z powodu zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych po podaniu 40 mg w porównaniu ze stosowaniem mniejszych dawek (patrz punkt 4.8) zwiększenie dawki do dawki maksymalnej 40 mg można rozważyć jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego (szczególnie pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią), u których nie uzyskano spodziewanego celu terapii po zastosowaniu 20 mg. Pacjenci otrzymujący 40 mg powinni pozostawać pod stałą kontrolą (patrz punkt 4.4). Zaleca się, aby wprowadzanie dawki 40 mg odbywało się pod kontrolą specjalisty.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

W badaniach nad zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych stosowano dawkę 20 mg na dobę (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku u dzieci powinno być prowadzone przez specjalistów.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat (chłopcy w fazie II i powyżej wg. skali Tannera, a dziewczęta, u których miesiączka wystąpiła, co najmniej 1 rok temu).

U dzieci w wieku od 6 do 9 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zakres zwykle stosowanych dawek to 5–10 mg doustnie raz na dobę. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 10 mg w tej grupie wiekowej.

U dzieci w wieku od 10 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zakres

zwykle stosowanych dawek to 5–20 mg doustnie raz na dobę. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 20 mg w tej grupie wiekowej.

Zwiększanie dawki powinno odbywać się na podstawie indywidualnej odpowiedzi i tolerancji dzieci na leczenie, jak zalecają rekomendacje dotyczące leczenia dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną u dzieci i młodzieży należy zastosować standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu; stosowanie diety należy kontynuować podczas leczenia rozuwastatyną.

Doświadczenie dotyczące stosowania rozuwastatyny u dzieci z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną jest ograniczone do niewielkiej liczby dzieci w wieku pomiędzy 8 a 17 lat.

Tabletki 40 mg nie są przeznaczone do stosowania u dzieci i młodzieży.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania rozuwastatyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie były badane. Dlatego też produkt leczniczy Rosuvastatin Ranbaxy nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa u pacjentów w wieku >70 lat wynosi 5 mg (patrz punkt 4.4). Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z innych grup wiekowych.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) wynosi 5 mg. Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie rozuwastatyny w jakiegokolwiek dawce jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3 i punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie stwierdzono zwiększenia ekspozycji ustrojowej na rozuwastatynę u pacjentów, którzy mają do 7 punktów w skali Child-Pugh. Jednakże u pacjentów z 8 lub 9 punktami w skali Child-Pugh obserwowano zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.4). Brak doświadczeń u pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh. Stosowanie rozuwastatyny jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci różnych ras

U pacjentów pochodzących z Azji stwierdzano zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na rozuwastatynę (patrz punkt 4.3, 4.4 i punkt 5.2). U tych pacjentów zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg, a stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane.

Polimorfizm genetyczny

Wiadomo, że niektóre rodzaje polimorfizmu genetycznego mogą prowadzić do zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których stwierdzono tego typu polimorfizm zaleca się stosowanie niższej dawki dobowej rozuwastatyny.

Pacjenci predysponowani do miopatii

U pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii leczenie należy rozpoczynać od dawki 5 mg (patrz punkt 4.4). Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u niektórych pacjentów z tej grupy (patrz punkt 4.3).

Leczenie skojarzone

Rozuwastatyna jest substratem dla różnych białek transportujących (np. OATP1B1 i BCRP). Ryzyko wystąpienia miopatii (w tym rhabdomyolizy) wzrasta, gdy rozuwastatyna podawana jest jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które poprzez interakcje z tymi białkami transportującymi mogą zwiększać stężenia rozuwastatyny w osoczu (np. cyklosporyna i niektóre inhibitory proteazy, w tym leczenie skojarzone z zastosowaniem rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5).

Gdy jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie innych leków, a w razie konieczności należy wziąć pod uwagę czasowe odstawienie leczenia rozuwastatyną. W sytuacjach, w których nie da się uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych i rozuwastatyny, należy uważnie rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści wynikające z leczenia skojarzonego oraz dostosowanie dawek rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Rosuvastatin Ranbaxy jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na rozuwastatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym z niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy i ponad 3-krotnym zwiększeniem powyżej górnej granicy normy (GGN) aktywności jednej z nich, u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min),
- u pacjentów z miopatią,
- u pacjentów jednocześnie przyjmujących cyklosporynę,
- podczas ciąży i w okresie karmienia piersią i u pacjentek w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod zapobiegania ciąży.

Stosowanie produktu w dawce 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnikami predysponującymi do występowania miopatii lub rhabdomyolizy. Należą do nich:

- umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min),
 - niedoczynność tarczycy,
 - genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny,
 - objawy uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leku z grupy fibratów w wywiadzie,
 - nadużywanie alkoholu,
 - sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia produktu w osoczu,
 - pacjenci pochodzenia azjatyckiego,
 - jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów,
- (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych większymi dawkami rozuwastatyny, zwłaszcza dawką 40 mg, stwierdzano przemijające lub sporadyczne występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywanej testem paskowym. Nie wykazano, aby występowanie proteinurii poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu leku do obrotu notowano zmniejszoną częstość występowania ciężkich działań niepożądanych dotyczących nerek u pacjentów przyjmujących lek w dawce 40 mg. U pacjentów leczonych dawką 40 mg należy rozważyć okresową kontrolę czynności nerek.

Wpływ na mięśnie

U pacjentów leczonych rozuwastatyną, a zwłaszcza dawkami >20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii oraz rzadko rhabdomyolizy. W bardzo rzadkich przypadkach po zastosowaniu jednocześnie ezetymibu i inhibitora reduktazy HMG-CoA obserwowano rhabdomyolizę. Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (patrz punkt 4.5) i należy zachować ostrożność, jeśli te leki są stosowane łącznie.

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA częstość występowania rabdomiolizy zgłaszanej po wprowadzeniu leku do obrotu jest większa po dawce 40 mg.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Nie należy badać aktywności kinazy kreatynowej (CK) po intensywnym wysiłku fizycznym ani też kiedy występują inne możliwe przyczyny zwiększenia aktywności CK, gdyż może to zakłócić interpretację wyników. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność kinazy kreatynowej była znacznie zwiększona ($>5 \times \text{GGN}$), należy po 5-7 dniach wykonać badanie kontrolne. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli w badaniu kontrolnym CK $>5 \times \text{GGN}$.

Przed rozpoczęciem leczenia

Produkt leczniczy Rosuvastatin Ranbaxy, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia miopatii lub rabdomiolizy. Do czynników tych zalicza się:

- zaburzenia czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny,
- wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leku z grupy fibratów,
- nadużywanie alkoholu,
- wiek >70 lat,
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia substancji czynnej w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2),
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

W tej grupie pacjentów należy rozważyć ryzyko i możliwe korzyści leczenia, a w trakcie leczenia zaleca się obserwację kliniczną pacjenta. Jeśli u pacjenta w badaniu wykonanym przed leczeniem stwierdza się znacznie zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej ($>5 \times \text{GGN}$), nie należy rozpoczynać terapii.

W trakcie leczenia

Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie powiadomił lekarza, jeśli wystąpią niewyjaśnione bóle mięśni, osłabienie siły mięśniowej lub skurcze mięśni, szczególnie, jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy wykonać badanie aktywności kinazy kreatynowej. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacząco zwiększona ($>5 \times \text{GGN}$) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują dolegliwości podczas codziennych czynności (nawet wtedy, gdy CK $<5 \times \text{GGN}$), należy przerwać leczenie. Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie produktu leczniczego Rosuvastatin Ranbaxy lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce i pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą. Jeśli u pacjenta nie występują objawy kliniczne, nie jest konieczna rutynowa kontrola aktywności kinazy kreatynowej. Podczas przyjmowania lub po zakończeniu przyjmowania statyn, w tym rozuwastatyny, bardzo rzadko zgłaszano martwiczą miopatię o podłożu immunologicznym (IMNM - = immunozależna miopatia martwicza). Klinicznie IMNM charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej w surowicy, które utrzymują się pomimo zaprzestania leczenia statynami.

Dane z badań klinicznych prowadzone w małej grupie pacjentów nie zawierają dowodów zwiększonego działania rozuwastatyny na mięśnie szkieletowe podczas stosowania z innymi produktami leczniczymi. Jednakże u pacjentów leczonych jednocześnie innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA i pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, lekami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli, inhibitorami proteazy oraz antybiotykami makrolidowymi stwierdzano zwiększenie częstości występowania zapalenia mięśni i miopatii. Gemfibrozyl stosowany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i rozuwastatyny. Należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze zmiany stężenia lipidów i ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków z grupy fibratów lub kwasu nikotynowego i rozuwastatyny.

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny w dawce 40 mg oraz leków z grupy fibratów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5 i punkt 4.8).

Nie należy stosować produktu leczniczego Rosuvastatin Ranbaxy, jeśli u pacjenta występują ostre, ciężkie objawy mogące wskazywać na miopatię lub predysponujące do rozwoju niewydolności nerek wtórnej do rabdomiolizy (np. sepsa, niedociśnienie, rozległy zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, wewnątrzwydzielnicze i elektrolitowe lub niekontrolowana padaczka).

Wpływ na czynność wątroby

Podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, produkt leczniczy Rosuvastatin Ranbaxy powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów nadużywających alkohol i (lub) mających w wywiadzie chorobę wątroby. Zaleca się wykonanie badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i 3 miesiące po jego rozpoczęciu. Należy przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Rosuvastatin Ranbaxy, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy jest ponad 3-krotnie większa niż górna granica normy. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony wątroby (głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych) po wprowadzeniu leku do obrotu, jest większa po dawce 40 mg.

U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią spowodowaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rosuvastatin Ranbaxy należy zastosować odpowiednie leczenie choroby podstawowej.

Rasa

W badaniach farmakokinetyki wykazano zwiększoną ekspozycję na lek u pacjentów pochodzenia azjatyckiego, w porównaniu z rasą kaukaską (patrz punkt 4.2, 4.3 i punkt 5.2).

Inhibitory proteazy

Zwiększona ekspozycja ogólnoustrojowa na rozuwastatynę była obserwowana u pacjentów przyjmujących rozuwastatynę równolegle z różnymi inhibitorami proteaz w skojarzeniu z rytonawirem. Należy rozważyć zarówno korzyść wynikającą ze zmniejszenia stężeń lipidów wskutek stosowania leku Rosuvastatin Ranbaxy u pacjentów z zakażeniem HIV przyjmujących inhibitory proteaz jak i możliwość zwiększenia stężeń rozuwastatyny w osoczu podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki leku Rosuvastatin Ranbaxy u pacjentów leczonych inhibitorami proteaz. Równoczesne stosowanie leku Rosuvastatin Ranbaxy z niektórymi inhibitorami proteaz nie jest zalecane, o ile dawkowanie leku Rosuvastatin Ranbaxy nie zostanie dostosowane (patrz punkty 4.2 oraz 4.5).

Nietolerancja laktozy

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy -galaktozy.

Śródmiąższowa choroba płuc

W rzadkich przypadkach, przy leczeniu statynami, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia, zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc, (patrz punkt 4.8). Objawami mogą być: duszność, suchy kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeżeli podejrzewa się u pacjenta rozwój śródmiąższowej choroby płuc, leczenie statynami należy przerwać.

Cukrzyca

Niektóre dane sugerują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Kwas fusydowy

Rozuwastatyna nie może być podawana jednocześnie z kwasem fusydowym stosowanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni po zakończeniu leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których stosowanie ogólne kwasu fusydowego jest niezbędne, leczenie statynami należy przerwać przez cały czas podawania kwasu fusydowego. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym również zgony) u pacjentów otrzymujących te leki jednocześnie (patrz punkt 4.5). Pacjentowi należy zalecić, aby niezwłocznie zasięgnął porady lekarza, jeśli wystąpi jakiegokolwiek osłabienie mięśni, ból lub tkliwość. Leczenie statynami może być ponownie rozpoczęte siedem dni po podaniu ostatniej dawki kwasu fusydowego. Wyjątkowo, kiedy potrzebne jest długotrwałe ogólnoustrojowe leczenie kwasem fusydowym, na przykład w ciężkich zakażeniach, należy rozważyć jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i kwasu fusydowego tylko w indywidualnie i pod ścisłym nadzorem lekarza.

Dzieci i młodzież

Ocena wzrostu, masy ciała, indeksu BMI (ang. *body mass index*) i stopnia rozwoju drugorzędowych cech płciowych według skali Tannera u dzieci od 6 do 17 lat stosujących rozuwastatynę jest ograniczona do 2 lat. Po dwóch latach stosowania leczenia w ramach badań klinicznych, nie wykryto wpływu na wzrost, masę ciała, indeks BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 5.1).

W badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży przyjmującej rozuwastatynę przez 52 tygodnie, wzrost kinazy kreatyniny $> 10 \times \text{GGN}$ (górna granica normy) i objawy mięśniowe następujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowane były częściej w porównaniu do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących osób dorosłych (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na rozuwastatynę

Inhibitory białek transportujących: Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportujących, w tym transportera wychwytu wątrobowego OATP1B1 i transportera wypływu BCRP. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami tych białek transportujących może prowadzić do wzrostu stężenia rozuwastatyny w osoczu i zwiększenia ryzyka miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5 tabela 1).

Cyklosporyna: Podczas jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i cyklosporyny wystąpiło około 7-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) rozuwastatyny w porównaniu z obserwacjami u zdrowych ochotników (patrz tabela 1). Stosowanie rozuwastatyny jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących jednocześnie cyklosporynę (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

Inhibitory proteazy: Chociaż dokładny mechanizm tej interakcji nie jest znany, jednoczesne stosowanie inhibitorów proteazy znacząco zwiększa ekspozycję na rozuwastatynę (patrz tabela 1). Przykładowo w przeprowadzonym badaniu farmakokinetycznym jednoczesne zastosowanie u zdrowych ochotników rozuwastatyny w dawce 10 mg i dwóch inhibitorów proteazy stosowanych łącznie (300 mg atazanawiru / 100 mg rytonawiru), powodowało w stanie stacjonarnym około trzykrotne zwiększenie AUC i siedmiokrotne zwiększenie $C_{\max}$ dla rozuwastatyny. Leczenie skojarzone rozuwastatyną i niektórymi inhibitorami proteazy można wziąć pod uwagę po starannym rozważeniu dostosowania dawek rozuwastatyny w oparciu o oczekiwany wzrost ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5 tabela 1).

Gemfibrozyl i inne produkty zmniejszające stężenie lipidów: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powoduje 2-krotne zwiększenie maksymalnego stężenia rozuwastatyny $C_{\max}$ oraz powierzchni pola pod krzywą (AUC) (patrz punkt 4.4). W oparciu o wyniki z przeprowadzonych specyficznych badań interakcji nie należy się spodziewać wystąpienia istotnych farmakokinetycznych interakcji z fenofibratem, jednak mogą wystąpić interakcje farmakodynamiczne. Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz gemfibrozylu, fenofibratu lub innych leków z grupy fibratów oraz niacyny (kwasu nikotynowego) w dawce zmniejszającej stężenie lipidów (1 g na dobę lub większej) zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii, prawdopodobnie dlatego, że leki te same mogą powodować miopatię. Jednoczesne stosowanie leków z

grupy fibratów i rozuwastatyny w dawce 40 mg jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i punkt 4.4). U tych pacjentów należy rozpoczynać leczenie od dawki 5 mg.

Ezetymib: Jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu prowadzi do 1,2-krotnego wzrostu AUC rozuwastatyny u pacjentów z hipercholesterolemią (patrz Tabela 1). Jednak w trakcie stosowania rozuwastatyny i ezetymibu nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej i wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Leki zobojętniające sok żołądkowy: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i zawiesin zmniejszających kwasność soku żołądkowego zawierających wodorotlenek glinu i magnezu powodowało zmniejszenie stężenia rozuwastatyny w osoczu mniej więcej o 50%. Działanie to było mniejsze, gdy leki zobojętniające były zażywane 2 godziny po zastosowaniu rozuwastatyny. Nie badano, jakie znaczenie ma ta interakcja w praktyce klinicznej.

Erytromycyna: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powoduje w przypadku rozuwastatyny zmniejszenie powierzchni pola pod krzywą AUC o 20% i stężenia maksymalnego (C_{max}) o 30%. Ta interakcja może być spowodowana zwiększeniem motoryki przewodu pokarmowego po zastosowaniu erytromycyny.

Enzymy układu cytochromu P450: Z badań *in vivo* oraz *in vitro* wynika, że rozuwastatyna nie ma działania hamującego ani pobudzającego izoenzymy układu cytochromu P450. Ponadto enzymy te mają słabe powinowactwo do rozuwastatyny. Dlatego też nie należy się spodziewać interakcji wynikających z wpływu na metabolizm zależny od układu enzymatycznego cytochromu P450. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji rozuwastatyny z flukonazolem (inhibitor CYP 2C9 i CYP 3A4) ani ketokonazolem (inhibitor CYP 2A6 i CYP 3A4).

Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz również tabela 1): W razie konieczności jednoczesnego stosowania rozuwastatyny z innymi produktami leczniczymi zwiększającymi ekspozycję na rozuwastatynę, dawkę rozuwastatyny należy odpowiednio dostosować. Jeżeli oczekiwany jest co najmniej 2-krotny wzrost ekspozycji (AUC), leczenie należy rozpocząć od dawki 5 mg rozuwastatyny raz na dobę. Maksymalną dawkę rozuwastatyny należy dostosować w taki sposób, aby oczekiwana ekspozycja na rozuwastatynę nie przekraczała dawki 40 mg rozuwastatyny na dobę przyjmowanej bez produktów leczniczych wchodzących w interakcje, na przykład 20 mg rozuwastatyny z gemfibrozylem (1,9-krotny wzrost) i 10 mg rozuwastatyny w skojarzeniu z atazanawirem/rytonawirem (3,1-krotny wzrost).

Tabela 1. Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na ekspozycję na rozuwastatynę (AUC; zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem) na podstawie opublikowanych danych z badań klinicznych

Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcje	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiany AUC* rozuwastatyny
Cyklosporyna 75 mg BID do 200 mg BID, 6 miesięcy	10 mg OD, 10 dni	7,1-krotny T
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg OD, 8 dni	10 mg, pojedyncza dawka	3,1-krotny T
Symeprewir 150 mg OD, 8 dni	10 mg, pojedyncza dawka	2,8-krotny T
Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg BID, 17 dni	20 mg OD, 7 dni	2,1-krotny T
Klopidogrel 300 mg dawka nasycająca, następnie 75 mg po 24 godzinach	20 mg, dawka pojedyncza	2-krotne T
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	1,9-krotny T
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,6-krotny T
Darunawir 600 mg/rytonawir 100 mg BID, 7 dni	10 mg OD, 7 dni	1,5-krotny T
Typranawir 500 mg/rytonawir 200 mg BID, 11 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,4-krotny T
Dronedaron 400 mg BID	Niedostępny	1,4-krotny T
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,4-krotny T**
Ezetymib 10 mg OD, 14 dni	10 mg, OD, 14 dni	1,2-krotny T**
Fosamprenawir 700 mg/rytonawir 100 mg BID, 8 dni	10 mg, pojedyncza dawka	<->
Aleglitazar 0.3 mg, 7 dni	40 mg, 7 dni	<->
Silymarin 140 mg TID, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	<->
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dni	10 mg, 7 dni	<->
Ryfampicyna 450 mg OD, 7 dni	20 mg, pojedyncza dawka	<->
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	•
Flukonazol 200 mg OD, 11 dni	80 mg, pojedyncza dawka	•
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	20% i
Baicalin 50 mg TID, 14 dni	20 mg, pojedyncza dawka	47% i

Dane oznaczone jako x-krotna zmiana przedstawiają zwykły stosunek ilościowy pomiędzy leczeniem skojarzonym a samą rozuwastatyną. Dane przedstawione jako % zmiana dotyczą % zmiany w stosunku do samej rozuwastatyny.

Wzrost oznaczony jest jako "T", brak zmiany jako "<->", spadek jako "i".

"Przeprowadzono liczne badania interakcji z zastosowaniem różnych dawek rozuwastatyny, tabela przedstawia najważniejsze schematy dawkowania

OD = raz na dobę; BID = dwa razy na dobę; TID = trzy razy na dobę; QID = cztery razy na dobę

Wpływ rozuwastatyny na jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Antagoniści witaminy K: Tak jak w przypadku stosowania innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia lub zwiększenie dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny) może powodować zwiększenie międzynarodowego wskaźnika normalizowanego (INR). Przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki rozuwastatyny może powodować zmniejszenie INR. W takich przypadkach należy odpowiednio kontrolować INR.

Ezetymib. Jednoczesne stosowanie produktu Rosuvastatin Ranbaxy i ezetymibu nie wpływa na AUC ani C_{max} żadnego z leków. Jednak nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej i wystąpienia działań niepożądanych (patrz pun kt 4.4).

Doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) etynyloestradiolu i norgestrelu odpowiednio o 26 i 34%. Zwiększone stężenie leku w osoczu należy uwzględnić podczas ustalania dawki środka antykoncepcyjnego. Brak jest jakichkolwiek danych farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i hormonalnej terapii zastępczej, dlatego nie można wykluczyć występowania podobnych skutków. Produkty te były stosowane jednocześnie i dobrze tolerowane przez wiele pacjentek biorących udział w badaniach klinicznych.

Inne leki:

Digoksyna: Na podstawie przeprowadzonych odpowiednich badań nad interakcjami można przypuszczać, że nie występują klinicznie istotne interakcje z digoksyną.

Kwas fusydowy: Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy może zwiększyć się przy równoczesnym podawaniu ogólnoustrojowo kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm tej interakcji (czy to farmakodynamicznej i farmakokinetycznej, lub obydwu) jest nieznany. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym zgony) u pacjentów przyjmujących takie połączenie.

Jeżeli leczenie ogólnoustrojowe kwasem fusydowym jest konieczne, w tym czasie należy zaprzestać podawania rozuwastatyny. **Patrz również punkt 4.4.**

Dzieci i młodzież: Badania interakcji przeprowadzono jedynie u pacjentów dorosłych. Zakres interakcji u dzieci i młodzieży jest nieznany.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu leczniczego Rosuvastatin Ranbaxy w ciąży i w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Ze względu na to, że cholesterol oraz inne produkty jego przemiany są niezbędne do prawidłowego rozwoju płodu, spodziewane ryzyko stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA przewyższa korzyści wynikające z leczenia kobiety w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli podczas leczenia tym produktem pacjentka zajdzie w ciążę należy niezwłocznie przerwać leczenie.

Rozuwastatyna przenika do mleka karmiących samic szczura. Nie ma danych dotyczących przenikania do mleka kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem rozuwastatyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Na podstawie właściwości farmakodynamicznych rozuwastatyny można podejrzewać, że nie powinna ona wywierać takiego wpływu. W czasie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy, co należy wziąć pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występujące po zastosowaniu rozuwastatyny są najczęściej łagodne i przemijające. W badaniach klinicznych mniej niż 4% pacjentów leczonych rozuwastatyną musiało zakończyć udział w badaniu ze względu na wystąpienie działań niepożądanych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabelę przedstawiającą działania niepożądane, które mogą pojawić się po zastosowaniu rozuwastatyny stworzono w oparciu o dane pochodzące z badań klinicznych oraz doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu. Działania niepożądane wymienione poniżej uszeregowano zgodnie z obowiązującą częstością oraz klasyfikacją organów i narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: występujące często ($>1/100$ do $1/10$), niezbyt często ($>1/1000$ do $1/100$), rzadko ($>1/10\ 000$ do $1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			trombocytopenia (małopłytkowość)		
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy		
Zaburzenia endokrynologiczne	cukrzyca ¹				
Zaburzenia psychiczne					depresja
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy, zawroty głowy			polineuropatia, utrata pamięci	neuropatia obwodowa, zaburzenia snu, w tym bezsenność i koszmary senne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					kaszel, duszności
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia, nudności, bóle brzucha		zapalenie trzustki		biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych	żółtaczką, zapalenie wątroby	

<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		świąd, wysypka oraz pokrzywka			zespół Stevensa - Johnsona
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	bóle mięśni		miopatia (w tym zapalenie mięśni) i rabdomioliza	artralgia	Immunozaależ na miopatia martwicz, zaburzenia ścięgien, czasem powikłane zerwaniem ścięgna
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>				hematuria	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>				ginekomastia	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	osłabienie				obrzęki
¹ Częstość zależy od występowania lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo > 5,6 mmol/l, ² BMI > 30 kg/m ² , zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie).					

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania działań niepożądanych wykazuje zależność od dawki.

Wpływ na nerki. U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, stwierdzanej testem paskowym. Podczas leczenia dawkami 10 mg lub 20 mg u <1% pacjentów, i u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg, stwierdzano zmianę wyniku białka w moczu z „brak” lub „śląd” na „++” lub więcej. Po dawkach 20 mg stwierdzano mniejsze zmiany, z „brak” lub „śląd” na „+”. W większości przypadków proteinuria zmniejsza się lub przemija podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały, aby proteinuria poprzedzała wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek. U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano występowanie hematurii, jednak dane z badań klinicznych wskazują, że jej częstość jest mała.

Wpływ na mięśnie szkieletowe: U pacjentów leczonych rozuwastatyną, szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii (w tym zapalenia mięśni) oraz rzadko rabdomiolizy z lub bez ostrej niewydolności nerek. U pacjentów leczonych rozuwastatyną stwierdzano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej zależne od dawki; w większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. W razie zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej (>5 x GGN) należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.4).

Wpływ na wątrobę: U niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano, podobnie jak po zastosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, zwiększenie aktywności aminotransferaz zależne od dawki; w większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające.

Poniższe działania niepożądane były obserwowane podczas stosowania niektórych statyn:

- zaburzenia funkcji seksualnych;
- w wyjątkowych przypadkach śródmiąższowe zapalenie płuc, szczególnie podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania rabdomiolizy, ciężkich działań niepożądanych ze strony nerek i wątroby (głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz) jest większa po dawce 40 mg.

Dzieci i młodzież: zwiększenie stężenia kinazy kreatyniny $>10 \times$ GGN (górną granicą normy) i objawy ze strony mięśni występujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowane były częściej w badaniu klinicznym trwającym 52 tygodnie przeprowadzonym wśród dzieci i młodzieży w porównaniu z osobami dorosłymi (patrz punkt 4.4). Pod innymi względami, profil bezpieczeństwa rozuwastatyny u dzieci i młodzieży był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma ustalonego sposobu postępowania w razie przedawkowania. Należy stosować leczenie objawowe i jeśli jest to konieczne zastosować leczenie podtrzymujące. Należy kontrolować czynność wątroby oraz aktywność kinazy kreatynowej. Hemodializa nie ma zastosowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA;
kod ATC: C10A A07

Mechanizm działania:

Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu decydującego o szybkości procesu przekształcającego 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzym A do mewanolonu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu.

Rozuwastatyna zwiększa ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL, hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości LDL i VLDL.

Rezultat działania farmakodynamicznego:

Rozuwastatyna obniża stężenie zwiększonej frakcji LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji HDL-cholesterolu. Obniża także ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i zwiększa ApoA-I (patrz tabela 3). Rozuwastatyna zmniejsza również stosunek LDL-C/HDL-C, całkowity C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

Tabela 3.

Reakcja na zastosowaną dawkę leku u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią typu IIa i IIb (uśredniona zmiana w procentach w odniesieniu do wartości początkowych)

Dawka	N	LDL-C	Całkowity-C	HDL-C	TG	NonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	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

Działanie lecznicze jest osiągane w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia i 90% maksymalnej odpowiedzi występuje w ciągu 2 tygodni. Pełna odpowiedź na leczenie występuje zazwyczaj w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się po tym czasie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rozuwastatyna jest skuteczna u dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią występującą z hipertriglicydemią lub bez niej, niezależnie od rasy, płci, wieku oraz w szczególnych populacjach pacjentów, takich jak chorzy na cukrzycę lub pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną.

Zbiórce dane z badań klinicznych fazy III wykazują skuteczność rozuwastatyny w leczeniu większości pacjentów z hipercholesterolemią typu IIa i IIb (średnie wyjściowe stężenie LDL-C około 4,8 mmol/l) do wartości docelowych zgodnych z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS, 1998); około 80% pacjentów leczonych dawką 10 mg osiągnęło zalecany w wytycznych EAS cel terapii dla stężenia LDL-C (< 3 mmol/l).

W dużym badaniu klinicznym, obejmującym 435 pacjentów z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią, podawano od 20 do 80 mg rozuwastatyny, zwiększając dawkę w sposób wymuszony. Wszystkie dawki produktu korzystnie działały na stężenie lipidów oraz osiągnięcie przez pacjenta celu terapii. Po zwiększeniu dawki dobowej do 40 mg (w ciągu 12 tygodni leczenia) stwierdzono zmniejszenie stężenia LDL-C o 53%. Stężenie LDL-C (<3 mmol/l), które jest celem terapii wg. zaleceń EAS, osiągnęło 33% pacjentów.

W otwartym badaniu z zastosowaniem wymuszonego zwiększania dawki oceniano reakcję 42 pacjentów z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią na leczenie rozuwastatyną w dawce od 20 mg do 40 mg. W całej populacji stężenie LDL-C zmniejszyło się średnio o 22%.

Z badań klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów wynika, że podawanie rozuwastatyny jednocześnie z fenofibratem skuteczniej zmniejsza stężenie triglicerydów oraz że stosowanie jednocześnie z kwasem nikotynowym zwiększa stężenie HDL-C (patrz punkt 4.4).

W przeprowadzonym wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (METEOR), z udziałem 984 pacjentów w wieku od 45 lat do 70 lat, z niewielkim ryzykiem choroby wieńcowej (zdefiniowanym jako <10% przez okres 10 lat w skali Framingham), u których średnie stężenie LDL-C wynosiło 4,0 mmol/l (154 mg/dl), z subkliniczną miażdżycą naczyń tętniczych (stwierdzoną za pomocą pomiaru grubości ściany tętnicy szyjnej CMI - ang. *Carotid Intima Media Thickness*) stosowano rozuwastatynę w dawce 40 mg na dobę lub placebo przez okres 2 lat. Rozuwastatyna znacznie zmniejszała szybkość progresji zmian maksymalnego CIMT mierzonej w 12 miejscach tętnicy szyjnej w porównaniu do placebo (przedział ufności 95% -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$). Zmiana od wartości początkowych wynosiła -0,0014 mm/rok (0,12%/rok - nieznamienna) dla rozuwastatyny i progresja o +0,0131 mm/rok (1,12%/rok ($p < 0,0001$)) dla placebo. Nie wykazano bezpośredniego związku pomiędzy zmniejszeniem CIMT i redukcją ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ryzyko choroby wieńcowej w grupie pacjentów biorących udział w badaniu METEOR było małe i nie odzwierciedlało populacji docelowej dla stosowania rozuwastatyny 40 mg. Dawka 40 mg powinna być przepisywana tylko pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.2).

W badaniu: Justification for the Use of Statins In Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), wpływ rozuwastatyny na występowanie dużych zdarzeń związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi o charakterze miażdżycowym został oceniony u 17802 mężczyzn (>50 lat) i kobiet (>60 lat).

Uczestnicy badania byli losowo przypisani do grupy stosującej placebo (n=8901) lub grupy stosującej rozuwastatynę w dawce 20 mg raz na dobę (n=8901) a średni czas trwania badania wynosił 2 lata. Stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się o 45% ($p<0,001$) w grupie stosującej rozuwastatynę w porównaniu z grupą kontrolowaną placebo.

Analiza „post-hoc” podgrupy wysokiego ryzyka złożonej z osób z wyjściowym współczynnikiem ryzyka według skali Framingham $>20\%$ (1558 pacjentów) wykazała statystycznie znaczącą redukcję ($p = 0,028$) złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego dla rozuwastatyny w porównaniu z placebo. Bezwzględne Zmniejszenie Ryzyka (ARR) na 1000 pacjento-lat wyniosło 8,8. Całkowita śmiertelność pozostała niezmienną w tej grupie pacjentów dużego ryzyka ($p=0,193$).

Analiza „post-hoc” w podgrupie dużego ryzyka (9302 pacjentów) z wyjściową wartością ryzyka wg SCORE $>5\%$ (ekstrapolowana dla pacjentów powyżej 65 lat) wykazała statystycznie znaczące ($p = 0,0003$) zmniejszenie złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego dla rozuwastatyny w porównaniu z placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyniosło 5,1 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność pozostała niezmienną w tej grupie pacjentów dużego ryzyka ($p=0,076$).

W badaniu JUPITER, 6,6% pacjentów stosujących rozuwastatynę i 6,2% przyjmujących placebo przerwało badanie ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania terapii były: ból mięśni (0,3% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,2% w grupie stosującej placebo), ból brzucha (0,03% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,02% w grupie stosującej placebo) i wysypka (0,02% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,03% w grupie stosującej placebo). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi z częstością większą lub zbliżoną do tej obserwowanej w przypadku placebo były infekcje układu moczowego (8,7% w grupie stosującej rozuwastatynę, 8,6% w grupie z placebo), zapalenia nosogardła (7,6% w przypadku rozuwastatyny, 7,2% w przypadku placebo), ból pleców (7,6% w grupie z rozuwastatyną, 6,9% w grupie z placebo) i ból mięśni (7,6% w przypadku rozuwastatyny, 6,6% w grupie placebo).

Dzieci i młodzież

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo, 12-tygodniowym badaniu (n=176, 97 chłopców i 79 dziewcząt) a następnie w 40-tygodniowej (n=173, 96 chłopców i 77 dziewcząt), otwartej fazie badania, polegającej na zwiększaniu dawki rozuwastatyny, pacjentom w wieku 10-17 lat (II-V faza rozwoju płciowego według skali Tannera, dziewczęta, u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną podawano 5, 10 lub 20 mg rozuwastatyny lub placebo raz na dobę przez 12 tygodni, a następnie wszyscy przyjmowali rozuwastatynę codziennie przez 40 tygodni. Na początku badania około 30% pacjentów w wieku 10-13 lat i około 17%, 18%, 40% i 25% było odpowiednio w II, III, IV lub V fazie rozwoju płciowego według skali Tannera.

Stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się o 38,3%, 44,6% i 50,0% po stosowaniu rozuwastatyny w dawkach odpowiednio 5, 10 i 20 mg w porównaniu z 0,7% w przypadku stosowania placebo.

Na koniec 40-tygodniowej, otwartej fazy badania, w której stopniowo zwiększano dawkę rozuwastatyny do maksymalnie 20 mg raz na dobę, 70 z 173 pacjentów (40,5%) osiągnęło cel terapeutyczny – stężenie cholesterolu LDL poniżej 2,8 mmol/l.

Po 52 tygodniach badań nie stwierdzono wpływu na wzrost, masę ciała, indeks BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 4.4).

Badanie to (n=176) nie służyło do porównania rzadkich działań niepożądanych produktu leczniczego. Rozuwastatynę badano również w ramach 2-letniego otwartego badania klinicznego polegającego na zwiększaniu dawki do dawki docelowej, przeprowadzonego u 198 dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w wieku od 6 do 17 lat (88 chłopców oraz 110 dziewcząt, stadium rozwojowe $<II-V$ wg skali Tannera). U wszystkich pacjentów dawka początkowa wynosiła 5 mg rozuwastatyny jeden raz na dobę. U pacjentów w wieku od 6 do 9 lat (n=64) dozwolone było

zwiększenie dawki maksymalnie do 10 mg jeden raz na dobę, a u pacjentów w wieku od 10 do 17 lat (n=134) maksymalnie do 20 mg jeden raz na dobę.

Po 24 miesiącach leczenia rozuwastatyną średnie procentowe zmniejszenie stężenia frakcji LDL cholesterolu (LDL-C) względem wartości wyjściowych obliczone metodą najmniejszych kwadratów (LS mean) wynosiło -43% (wartość wyjściowa: 236 mg/dl; miesiąc 24: 133 mg/dl). W każdej grupie wiekowej średnie procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C względem wartości wyjściowych obliczone metodą najmniejszych kwadratów (LS mean) wynosiło: -43% (wartość wyjściowa: 234 mg/dl; miesiąc 24: 124 mg/dl); -45% (wartość wyjściowa: 234 mg/dl, 124 mg/dl); oraz -35% 16 (wartość wyjściowa: 241 mg/dl; miesiąc 24: 153 mg/dl), odpowiednio w grupach wiekowych: od 6 do <10 lat; od 10 do <14 lat; oraz od 14 do <18 lat.

Podczas stosowania rozuwastatyny w dawkach 5 mg, 10 mg oraz 20 mg osiągnięto również statystycznie istotne średnie zmiany względem wartości wyjściowych następujących drugorzędowych zmiennych w postaci lipidów i lipoprotein: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non HDL C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Zmiana każdej z tych zmiennych prowadziła w kierunku potwierdzającym polepszenie profilu lipidowego. Zmiany te utrzymywały się przez 2 lata.

Po 24 miesiącach leczenia nie stwierdzono wpływu na wzrost, masę ciała, indeks BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 4.4).

Europejska Agencja ds. Leków uchyliła zobowiązanie do przedłożenia wyników badań z zastosowaniem rozuwastatyny u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, pierwotnej mieszanej dyslipidemii oraz w zapobieganiu incydentów sercowo-naczyniowych (informacje dotyczące stosowania u dzieci zamieszczono w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Po podaniu doustnym rozuwastatyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu mniej więcej po 5 godzinach. Bezwzględna biodostępność wynosi około 20%.

Dystrybucja: Rozuwastatyna jest w znacznym stopniu wychwytywana przez wątrobę, główne miejsce tworzenia cholesterolu i usuwania LDL-C. Objętość dystrybucji rozuwastatyny wynosi około 134 l. Rozuwastatyna wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami, w około 90%.

Metabolizm: Rozuwastatyna jest metabolizowana w niewielkim stopniu (10%). W badaniach metabolizmu wykonanych *in vitro* z użyciem ludzkich hepatocytów wykazano, że rozuwastatyna ma małe powinowactwo do enzymów układu cytochromu P450. Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie rozuwastatyny jest CYP 2C9, w mniejszym stopniu, izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi wykrytymi metabolitami są pochodne N-demetylowane i laktonowe. Metabolity N-demetylowane są około 50% mniej aktywne niż rozuwastatyna, a metabolity w postaci laktonów uważa się za nieaktywne klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności reduktazy HGM-CoA.

Eliminacja: Około 90% rozuwastatyny jest wydalone w postaci niezmienionej z kałem (zarówno dawka wchłonięta, jak i niewchłonięta) a pozostała część jest wydalana z moczem. Około 5% jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 19 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zwiększa się, gdy podaje się większe dawki. Średni klirens osoczowy wynosi około 50 l/h (współczynnik odchylenia 21,7%). Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wychwytywanie rozuwastatyny przez komórki wątroby odbywa się przez OATP-C - związek transportowy w błonie komórek wątroby. Jest to ważny związek w procesie eliminacji rozuwastatyny w wątrobie.

Liniiowość: Ekspozycja ustrojowa na rozuwastatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się po wielokrotnym podaniu w ciągu doby.

Specjalne grupy pacjentów

Wiek i płeć: Nie stwierdzono klinicznie istotnej zależności właściwości farmakokinetycznych rozuwastatyny od wieku i płci. Ekspozycja u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wydaje się być podobna lub mniejsza niż obserwowana u dorosłych pacjentów z dyslipidemią (patrz poniżej „Dzieci i młodzież”).

Rasa: U pacjentów rasy azjatyckiej (pochodzących z Japonii, Chin, Filipin, Wietnamu i Korei) stwierdzono około 2-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) i C_{max} w porównaniu z rasą zachodnio-kaukaską. U Hindusów występuje 1,3 - krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą i C_{max} . Badania farmakokinetyczne u populacji kaukaskiej i czarnej nie wykazały różnic istotnych klinicznie.

Zaburzenia czynności nerek: W badaniach u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wpływają na stężenie rozuwastatyny lub N-demetylowanych metabolitów w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stwierdzono 3-krotne zwiększenie stężenia preparatu w osoczu i 9-krotne zwiększenie stężenia N-demetylowanych metabolitów w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. U pacjentów dializowanych stężenie rozuwastatyny w stanie stacjonarnym było mniej więcej o 50% większe niż u zdrowych ochotników.

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o różnym nasileniu, którzy mają do 7 punktów w skali Child-Pugh nie stwierdzono zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. Jednakże u dwóch pacjentów z grupy 8 i 9 punktów w skali Child-Pugh stwierdzono co najmniej 2-krotne zwiększenie ekspozycji w porównaniu z pacjentami z grup mających mniejszą liczbę punktów w skali Child-Pugh. Nie ma danych dotyczących pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh.

Polimorfizm genetyczny

Wychwyt inhibitorów reduktazy HMG-CoA odbywa się za pośrednictwem białek transportujących OATP1B1 i BCRP. U pacjentów, u których stwierdzono polimorfizm genetyczny genu kodującego SLCO1B1 (OATP1B1) i (lub) ABCG2 (BCRP) istnieje ryzyko zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę. Pojedynczy polimorfizm genu kodującego SLCO1B1 C.521CC i ABCG2 C.421AA wiążą się ze zwiększoną ekspozycją (AUC) na rozuwastatynę w porównaniu z genotypami SLCO1B1 C.521TT lub ABCG2 C.421CC. Z tym specyficznym genotypem nie spotkano się w praktyce klinicznej, jednak u pacjentów, u których stwierdzono tego rodzaju polimorfizm, zaleca się stosowanie niższych dawek dobowych rozuwastatyny.

Dzieci i młodzież

Dwa badania farmakokinetyczne z zastosowaniem rozuwastatyny (podawanej w tabletkach) dzieciom i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w wieku 10-17 lub 6-17 lat (łącznie 214 pacjentów) wykazały, że ekspozycja na działanie leku u dzieci i młodzieży jest porównywalna lub mniejsza niż ekspozycja u pacjentów dorosłych. Ponadto, ekspozycja na rozuwastatynę była przewidywalna w odniesieniu do dawki oraz czasu w okresie 2-letnim.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności, możliwego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie prowadzono szczegółowych badań nad wpływem na hERG. Działania niepożądane nieobserwowane w badaniach klinicznych, ale stwierdzane u zwierząt przy ekspozycji zbliżonej do uzyskiwanej ekspozycji klinicznej to: w badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych zmiany histopatologiczne w wątrobie, prawdopodobnie spowodowane działaniem farmakologicznym rozuwastatyny obserwowane u myszy, szczurów oraz w mniejszym stopniu ze zmianami w pęcherzyku żółciowym u psów; zmiany te nie występowały u małp. Dodatkowo po podaniu większych dawek obserwowano działanie uszkodzające jądra u małp i psów. U

szczurów obserwowano toksyczny wpływ na rozrodczość, w tym zmniejszenie wielkości, masy i przeżycia nowonarodzonych szczurów po podaniu dawek toksycznych dla matki, kiedy ekspozycja ustrojowa była kilkakrotnie większa niż po podaniu dawki leczniczej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

tabletki 5 mg:

Rdzeń

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Sodu cytrynian

Magnezu stearynian

Otoczka rdzenia:

Krospowidon

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry Yellow 02B82338 (Hypromeloza 5cP, Tytanu dwutlenek (E171), Makrogol 400, Żelaza tlenek żółty (E172))

tabletki 10 mg, 20 mg, 40 mg:

Rdzeń:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Sodu cytrynian

Magnezu stearynian

Otoczka rdzenia:

Krospowidon

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry Pink 03B24082 (Hypromeloza 6cP, Tytanu dwutlenek (E171), Makrogol 400, Żelaza tlenek czerwony (E172))

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister formowany na zimno: OPA/Aluminium/PVC/Aluminium lub

Blister formowany na zimno ze środkiem suszącym: O PA/Aluminium /polietylen + środek pochłaniający wilgoć/ HDPE/ Aluminium w tekturowym pudełku

Jeden blister zawiera 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.
o. ul. Kubickiego 11 02-
954 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg: 20039
10 mg: 20040
20 mg: 20041
40 mg: 20042

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

25.04.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.11.2016