

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Actarosin, 5 mg, tabletki powlekane
Actarosin, 10 mg, tabletki powlekane
Actarosin, 20 mg, tabletki powlekane
Actarosin, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana 5 mg zawiera 5 mg rozuwastatyny (*Rosuvastatinum*) (w postaci soli wapniowej).

Każda tabletki powlekana 10 mg zawiera 10 mg rozuwastatyny (*Rosuvastatinum*) (w postaci soli wapniowej).

Każda tabletki powlekana 20 mg zawiera 20 mg rozuwastatyny (*Rosuvastatinum*) (w postaci soli wapniowej).

Każda tabletki powlekana 40 mg zawiera 40 mg rozuwastatyny (*Rosuvastatinum*) (w postaci soli wapniowej).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana 5 mg zawiera 32,15 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana 10 mg zawiera 64,30 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana 20 mg zawiera 128,60 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana 40 mg zawiera 257,21 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

5 mg, tabletki powlekane: białe, okrągłe, o średnicy 5,5 mm, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym oznakowaniem „ST 1” po jednej stronie.

10 mg, tabletki powlekane: różowe, okrągłe, o średnicy 7 mm, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym oznakowaniem „ST 2” po jednej stronie.

20 mg, tabletki powlekane: różowe, okrągłe, o średnicy 9 mm, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym oznakowaniem „ST 3” po jednej stronie.

40 mg, tabletki powlekane: różowe, owalne, o wymiarach 16 mm x 8 mm, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym oznakowaniem „ST 4” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie hipercholesterolemii

Actarosin jest wskazany w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa łącznie z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych lub mieszanej dyslipidemii (typu IIb) jako leczenie uzupełniające do diety, gdy stosowanie diety i

innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające.

Actarosin jest wskazany w leczeniu rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii jako leczenie uzupełniające do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Actarosin jest wskazany w zapobieganiu dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy (patrz punkt 5.1), jako uzupełnienie działań mających na celu zmniejszenie innych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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.

Leczenie hipercholesterolemii

Zalecana dawka początkowa to 5 lub 10 mg, doustnie, raz na dobę zarówno u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni statynami, jak również u pacjentów, których przestawia się z leczenia innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. W trakcie ustalania dawki początkowej u każdego pacjenta należy wziąć pod uwagę stężenie cholesterolu, czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, jak również 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 dawki 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 dawki 20 mg. Pacjenci leczeni dawką 40 mg powinni pozostawać pod rutynową 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 zdarzeń sercowo-naczyniowych, stosowano dawkę 20 mg na dobę (patrz punkt 5.1).

Dzieci

Leczenie dzieci powinno być prowadzone przez specjalistów.

Dzieci i młodzież w wieku od 10 do 17 lat (chłopcy w fazie II i następnych wg skali Tannera, dziewczynki co najmniej rok po pierwszej miesiączce)

U dzieci i młodzieży zwykle stosowana dawka początkowa to 5 mg na dobę. Zakres zwykle stosowanych dawek to od 5 do 20 mg podawane doustnie raz na dobę. Zwiększanie dawki powinno odbywać się na podstawie indywidualnej odpowiedzi i tolerancji dzieci na leczenie, jak zalecają to rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów pediatrycznych (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną dzieci i młodzież powinny być na standardowej diecie obniżającej stężenie cholesterolu; stosowanie diety powinno być kontynuowane podczas leczenia rozuwastatyną. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 20 mg w tej grupie wiekowej. Tabletki 40 mg nie są odpowiednie do stosowania u dzieci i młodzieży.

Dzieci w wieku poniżej 10 lat

Doświadczenie dotyczące stosowania rozuwastatyny u dzieci w wieku poniżej 10 lat jest ograniczone do niewielkiej liczby dzieci (w wieku pomiędzy 8 a 10 lat) z rodzinną homozygotyczną

hipercholesterolemią. Dlatego też produkt leczniczy Actarosin nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 10 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 produktu leczniczego Actarosin 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 z 7 punktami lub mniejszą liczbą 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 produktu leczniczego Actarosin jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Rasa

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

Polimorfizm genetyczny

Znane są konkretne typy polimorfizmu genetycznego, które mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których występuje tego typu polimorfizm zalecane jest stosowanie mniejszej dawki dobowej rozuwastatyny.

Pacjenci z czynnikami ryzyka występowania 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).

Terapia współlistniejąca

Rozuwastatyna jest substratem dla różnych białek transportujących (np. OATP1B1 oraz BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rhabdomyolizy) jest zwiększone, gdy rozuwastatyna jest podawana równocześnie z pewnymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu z powodu interakcji z tymi białkami transportującymi (np. z cyklosporyną oraz niektórymi inhibitorami proteaz, w tym kombinacjami rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5). Gdy tylko jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych, a jeżeli stosowanie tych leków jest konieczne, należy rozważyć czasowe zaprzestanie leczenia rozuwastatyną.

W przypadkach, gdy stosowanie tych produktów leczniczych równocześnie z rozuwastatyną jest niemożliwe do uniknięcia, należy uważnie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z terapii równoległej, oraz dostosowanie dawkowania rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Actarosin może być stosowany o każdej porze dnia z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Actarosin jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną 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 rabdomiolizy. 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). Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych dotyczących nerek po wprowadzeniu leku do obrotu jest większa po dawce 40 mg. U pacjentów leczonych dawką 40 mg należy rozważyć ocenę czynności nerek podczas rutynowej kontroli.

Wpływ na mięśnie

U pacjentów leczonych rozuwastatyną, a zwłaszcza dawkami >20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię oraz rzadko rabdomiolizę. W bardzo rzadkich przypadkach po zastosowaniu jednocześnie ezetymibu i inhibitora reduktazy HMG-CoA obserwowano rabdomiolizę. 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 x GGN), należy po 5-7 dniach wykonać badanie kontrolne. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli w badaniu kontrolnym CK >5 x GGN.

Przed rozpoczęciem leczenia

Rozuwastatynę, 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 punkt 4.2, 4.5 oraz 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 x 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 x GGN) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują dolegliwości podczas codziennych czynności (nawet wtedy, gdy CK <5 x GGN), należy przerwać leczenie. Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie rozuwastatyny 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. Bardzo rzadko podczas stosowania lub po zakończeniu przyjmowania statyn, w tym rozuwastatyny zgłaszano przypadki wystąpienia martwiczej miopatii o podłożu immunologicznym (ang. IMNM – immune-mediated necrotising myopathy). 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. Jednak 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 rozuwastatyny, 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, rozuwastatyna powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu 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 rozuwastatyny, 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 rozuwastatyną 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 punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitory proteazy

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

Nietolerancja laktozy

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Kwas fusydowy:

Rozuwastatyny nie należy stosować jednocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi kwas kwas fusydowy oraz przez 7 dni od zaprzestania stosowania tych produktów. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego uważane jest za niezbędne, leczenie statynami należy przerwać na cały czas trwania leczenia kwasem fusydowym. Donoszono o przypadkach rhabdmiolizy (w tym również śmiertelnych) u pacjentów otrzymujących kwas fusydowy i statyny w skojarzeniu (patrz punkt 4.5). Pacjenta należy poinformować, aby niezwłocznie skontaktował się z lekarzem, jeśli wystąpią objawy takie jak: osłabienie mięśni, bóle i tkliwość.

Leczenie statynami można ponownie rozpocząć siedem dni po przyjęciu ostatniej dawce kwasu fusydowego.

Jednoczesne stosowania rozuwastatyny i kwasu fusydowym należy rozważać tylko w indywidualnych przypadkach i pod ścisłym nadzorem lekarza jedynie w wyjątkowych sytuacjach, w których konieczne jest długotrwałe ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego, na przykład w leczeniu ciężkich zakażeń.

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 wyniki badań sugerują, że statyny jako grupa leków, zwiększając stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów, z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię w stopniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Ryzyko to jest jednak niwelowane biorąc pod uwagę zmniejszenie ryzyka dla układu naczyniowego podczas

stosowania statyn i dlatego nie powinno być ono powodem przerwania leczenia statynami. Pacjenci z grupy ryzyka wystąpienia hiperglikemii (stężenie glukozy na czczo od 5,6 – 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) powinni być monitorowani pod względem klinicznym i biochemicznym zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

W badaniu JUPITER, raportowana całkowita częstość występowania cukrzycy wynosiła 2,8% dla rozuwastatyny i 2,3% dla placebo, głównie u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l).

Dzieci

Ocena wzrostu masy ciała, indeksu BMI (body mass index) i dojrzałości drugorzędowych cech płciowych według skali Tannera u dzieci od 10 do 17 lat stosujących rozuwastatynę jest ograniczona do okresu 1 roku. Po 52 tygodniach badań, nie wykryto żadnego wpływu na wzrost, masę ciała, indeks BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 5.1). Doświadczenie wynikające z badań klinicznych dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży jest ograniczone a długoterminowy wpływ rozuwastatyny (>1 roku) na dojrzewanie płciowe nie jest znany.

W badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży przyjmującej rozuwastatynę przez 52 tygodnie, zwiększenie aktywności kinazy kreatyniny >10 x GGN (górną granicę 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 równoległe stosowanych leków na rozuwastatynę

Inhibitory białek transportujących: Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportujących, w tym dla wątrobowego transportera wychytującego OATP1B1 oraz dla transportera wypływu odkomórkowego BCRP. Równoległe podawanie rozuwastatyny z produktami leczniczymi, które są inhibitorami tych białek transportujących może skutkować zwiększeniem stężenia rozuwastatyny w osoczu oraz zwiększeniem ryzyka miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 oraz 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 równocześnie przyjmujących cyklosporynę (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

Antagoniści witaminy K: Tak jak w przypadku stosowania innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia lub zwiększenie dawki 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 10 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu powoduje 1,2-krotne zwiększenie AUC dla rozuwastatyny u pacjentów z hipercholesterolemią (Tabela 1). Jednak nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej pomiędzy rozuwastatyną i ezetymibem i wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Gemfibrozyl i inne leki 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 obniżającej stężenie lipidów (1 g na dobę lub większej) zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii, prawdopodobnie dlatego, że te leki 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 rozpocząć leczenie od dawki 5 mg.

Inhibitory proteazy: Chociaż dokładny mechanizm tej interakcji nie jest znany, jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i inhibitorów proteazy znacząco zwiększa ekspozycję na rozuwastatynę (patrz Tabela 1). Na przykład w przeprowadzonym badaniu farmakokinetyki jednoczesne zastosowanie u zdrowych ochotników rozuwastatyny w dawce 10 mg i dwóch inhibitorów proteazy stosowanych łącznie (300 mg atazanawiru i 100 mg rytonawiru), powodowało w stanie stacjonarnym około trzykrotne zwiększenie $AUC_{(0-24)}$ i siedmiokrotne zwiększenie C_{max} dla rozuwastatyny. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i niektórych kombinacji inhibitorów proteaz można rozważyć po uważnym rozważeniu zmian dawkowania rozuwastatyny z uwzględnieniem spodziewanego zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 oraz Tabela 1).

Leki przeciw nadkwaśności: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i zawiesin zmniejszających kwaśność 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 zmniejszenie powierzchni pola pod krzywą $AUC_{(0-t)}$ rozuwastatyny o 20% i stężenia maksymalnego (C_{max}) rozuwastatyny o 30%. Ta interakcja może być spowodowana zwiększeniem motoryki przewodu pokarmowego po zastosowaniu erytromycyny.

Doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) etynyloestradolu 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 produkty lecznicze: Na podstawie przeprowadzonych odpowiednich badań nad interakcjami można przypuszczać, że nie występują klinicznie istotne interakcje z digoksyną.

Enzymy układu cytochromu P450: Z badań *in vivo* oraz *in vitro* wynika, że rozuwastatyna nie ma działania hamującego lub pobudzającego izoenzymy układu cytochromu P450. Ponadto enzymy te mają słabe powinowactwo do rozuwastatyny. W związku z tym nie są spodziewane interakcje wynikające z wpływu na metabolizm zależny od układu enzymatycznego cytochromu P450. Nie stwierdzono występowania klinicznie istotnych interakcji z flukonazolem (inhibitor CYP 2C9 i CYP 3A4) ani ketokonazolem (inhibitor CYP 2A6 i CYP 3A4).

Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz także Tabela 1):

Gdy konieczne jest podawanie rozuwastatyny równoległe z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zwiększają ekspozycję na rozuwastatynę, dawki rozuwastatyny powinny zostać dostosowane. Należy rozpocząć od dawki rozuwastatyny wynoszącej 5 mg raz na dobę, jeżeli spodziewane zwiększenie ekspozycji (AUC) jest około 2-krotne lub większe. Należy dostosować maksymalną dawkę dobową rozuwastatyny tak, aby spodziewana ekspozycja na rozuwastatynę nie przekroczyła ekspozycji przy stosowaniu dawki dobowej 40 mg rozuwastatyny przyjmowanej bez wchodzących w interakcje produktów leczniczych, na przykład dawka rozuwastatyny 20 mg z gemfibrozylem (zwiększenie 1,9-krotne) oraz dawka rozuwastatyny 10 mg przy jednoczesnym podawaniu atazanawiru z rytonawirem (zwiększenie 3,1-krotne).

Kwas fusydowy: Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone przez jednoczesne ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm tej interakcji (farmakodynamiczny lub farmakokinetyczny, lub oba) nie jest jeszcze znany. Istnieją doniesienia o rabdomiolizy (w tym również przypadków śmiertelnych) u pacjentów otrzymujących oba leki w skojarzeniu.

Jeśli leczenie ogólnoustrojowe kwasem fusydowym jest konieczne w trakcie trwania leczenia kwasem fusydowym, to leczenie rosuwastatyną należy przerwać. Patrz również punkt 4.4

Tabela 1.

Wpływ równolegle stosowanych produktów leczniczych na ekspozycję na rozuwastatynę (AUC; w kolejności malejącego stopnia zwiększenia ekspozycji) na podstawie danych z opublikowanych badań klinicznych

Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC dla rozuwastatyny*
Cyklosporyna 75 mg dwa razy na dobę do 200 mg dwa razy na dobę, przez 6 miesięcy	10 mg raz na dobę, przez 10 dni	7,1-krotne ↑
Atazanawir 300 mg / rytonawir 100 mg raz na dobę, przez 8 dni	10 mg, dawka pojedyncza	3,1- krotne ↑
Lopinawir 400 mg / rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, przez 17 dni	20 mg raz na dobę, przez 7 dni	2,1- krotne ↑
Gemfibrozyl 600 mg dwa razy na dobę, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	1,9- krotne ↑
Eltrombopag 75 mg raz na dobę, przez 10 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,6- krotne ↑
Darunawir 600 mg / rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, przez 7 dni	10 mg raz na dobę, 7 dni	1,5- krotne ↑
Typranawir 500 mg / rytonawir 200 mg dwa razy na dobę, przez 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4- krotne ↑
Dronedaron 400 mg dwa razy na dobę	Niedostępny	1,4- krotne ↑
Itrakonazol 200 mg raz na dobę, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4- krotne ↑**
Ezetymib 10 mg raz na dobę, przez 14 dni	10 mg, raz na dobę, przez 14 dni	1,2- krotne ↑**
Fosamprenawir 700 mg / rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, przez 8 dni	10 mg, dawka pojedyncza	↔
Aleglitazar 0,3 mg, przez 7 dni	40 mg, przez 7 dni	↔
Sylimaryna 140 mg trzy razy na dobę, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	↔
Fenofibrat 67 mg trzy razy na dobę, przez 7 dni	10 mg, przez 7 dni	↔
Ryfampicyna 450 mg raz na dobę, przez 7 dni	20 mg, dawka pojedyncza	↔
Ketokonazol 200 mg dwa razy na dobę, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	↔
Flukonazol 200 mg raz na dobę, przez 11 dni	80 mg, dawka pojedyncza	↔
Erytromycyna 500 mg cztery razy na dobę, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	28% ↓
Baicalin 50 mg trzy razy na dobę, przez 14 dni	20 mg, dawka pojedyncza	47% ↓

*Dane podane jako krotność zmiany przedstawiają prostą proporcję między ekspozycją na rozuwastatynę podczas równoczesnego stosowania z innymi lekami a ekspozycją podczas podawania samej tylko rozuwastatyny. Dane podane jako zmiana wyrażona w % przedstawiają procentową zmianę względem ekspozycji podczas stosowania samej tylko rozuwastatyny.
Zwiększenie zostało oznaczone symbolem “↑”, brak zmiany symbolem “↔”, a zmniejszenie symbolem “↓”.
** Przeprowadzono szereg badań interakcji dla różnych dawek rozuwastatyny, w tabeli ukazano najbardziej istotną proporcję.

Dzieci i młodzież: Badania interakcji zostały przeprowadzone tylko u pacjentów dorosłych. Zakres i stopień interakcji w populacji pediatrycznej nie są znane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie rozuwastatyny 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, potencjalne 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 dotyczących wpływu 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.

Lista działań niepożądanych w postaci tabelarycznej

Poniższa tabela przedstawia profil działań niepożądanych dla rozuwastatyny, w oparciu o dane z badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania oraz klasyfikacją organów i narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$);

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Działania niepożądane w oparciu o dane z badań klinicznych

Klasyfikacja organów i	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
------------------------	--------	----------------	--------	---------------	-------------------

narządów					
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>			Trombocytopenia		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy		
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	Cukrzyca ¹				
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bóle głowy, zawroty głowy			Polineuropatia, utrata pamięci	Neuropatia obwodowa, zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>					Kaszel, duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Zaparcia, nudności, bóle brzucha		Zapalenie trzustki		Biegunka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Żółtaczką, zapalenie wątroby	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Świąd, wysypka, pokrzywka			Zespół Stevensa - Johnsona
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bóle mięśni		Miopatia (w tym zapalenie mięśni oka) i rabdomyoliza	Bóle stawów	Immunoależna miopatia martwicza, uszkodzenie ścięgien, czasem powikłane zerwaniem
<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>	Oslabienie				Obrzęk

¹ Częstość występowania zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania działań niepożądanych wykazuje tendencję zależności 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 zapalenie mięśni oka) 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: Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej >10 x GGN i objawy ze strony mięśni występujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowane były częściej w 52-tygodniowym badaniu klinicznym 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, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działanie niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma ustalonego sposobu postępowania w razie przedawkowania. 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 w leczeniu przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, proste; 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 mewalonianu, 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.

Działanie farmakodynamiczne

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 osiągnięte 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

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 korzystnie działały na parametry 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 wielośrodkowym, 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 ($n=8901$) i 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 stosującą 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 $\geq 5\%$ (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 wysokiego 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 zakażenia 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).

Populacja pediatryczna

W podwójnie ślepych, randomizowanym, wielośrodkowym, kontrolowanym placebo, 12-tygodniowym badaniu (n=176, w tym 97 chłopców i 79 dziewcząt) a następnie w 40-tygodniowej (n=173, w tym 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 przynajmniej rok po pierwszej miesiączce) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną podawano 5 mg, 10 mg 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 33,8%, 44,6% i 50,0% przez stosowanie 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 ze 173 pacjentów (40,5%) osiągnęło cel terapeutyczny, którym było 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). Doświadczenie wynikające z badań klinicznych dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży jest ograniczone a długoterminowy wpływ rozuwastatyny (>1 roku) na dojrzewanie płciowe jest nie znany. Badanie to (n=176) nie służyło do porównania rzadkich działań niepożądanych produktu leczniczego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

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 HMG-CoA.

Eliminacja

Okolo 90% rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem (zarówno dawka wchłonięta, jak i niewchłonięta) a pozostała część jest wydalana z moczem. Okolo 5% jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi okolo 19 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zwiększa się, gdy podaje się większe dawki. Średni klirens osoczowy wynosi okolo 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.

Liniowość lub nieliniowość

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. Właściwości farmakokinetyczne rozuwastatyny u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną były zbliżone do tych obserwowanych u dorosłych ochotników (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 AUC 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 o około 50% większe niż u zdrowych ochotników.

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o różnym nasileniu nie stwierdzono zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę u pacjentów z grupy z 7 punktami lub mniejszą liczbą punktów w skali Child-Pugh. 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

Rozmieszczenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, związane jest z czynnością białek transportujących OATP1B1 oraz BCRP. U pacjentów z polimorfizmami genetycznymi SLCO1B1 (OATP1B1) oraz/lub ABCG2 (BCRP) istnieje ryzyko wystąpienia zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. Indywidualne polimorfizmy SLCO1B1 c.521CC oraz ABCG2 c.421AA są związane z większą ekspozycją (AUC) na rozuwastatynę w porównaniu z genotypami SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. Takie konkretne genotypowanie nie jest wykonywane w praktyce klinicznej, lecz u pacjentów, o których wiadomo, że mają tego typu polimorfizmy zalecane jest stosowanie mniejszej dawki produktu Actarosin.

Dzieci i młodzież: Parametry farmakokinetyczne u dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w wieku 10-17 lat nie zostały w pełni określone. Niewielkie badanie farmakokinetyczne dotyczące stosowania rozuwastatyny (podawanej w formie tabletek) przeprowadzone wśród 18 pacjentów pediatrycznych wykazało, iż ekspozycja na działanie leku u pacjentów pediatrycznych jest porównywalna do ekspozycji u pacjentów dorosłych. Dodatkowo, wyniki wskazują, że nie powinno być większych odchyłeń w odniesieniu do proporcjonalnych dawek.

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

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)

Krospowidon (typ A)

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza 2910

Tytanu dwutlenek (E171)

Laktoza jednowodna

Makrogol 3350

Triacetyna

Koszenila (E120) (w tabletkach: 10 mg, 20 mg, 40 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium i Aluminium/Aluminium: 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98 lub 100 tabletek.

Pojemnik HDPE z wieczkiem z HDPE zawierającym środek pochłaniający tlen: 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg: Pozwolenie nr 20176
10 mg: Pozwolenie nr 20177
20 mg: Pozwolenie nr 20178
40 mg: Pozwolenie nr 20179

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.05.2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

24.02.2016