

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 mg: każda tabletka powlekana zawiera 5 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej).
10 mg: każda tabletka powlekana zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej).
20 mg: każda tabletka powlekana zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej).
40 mg: każda tabletka powlekana zawiera 40 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

5 mg: każda tabletka powlekana zawiera 85,1 mg laktozy jednowodnej.
10 mg: każda tabletka powlekana zawiera 79,9 mg laktozy jednowodnej.
20 mg: każda tabletka powlekana zawiera 159,8 mg laktozy jednowodnej.
40 mg: każda tabletka powlekana zawiera 153 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

5 mg: żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 7,1 mm z wytłoczonym napisem „5” na jednej stronie i „B” na drugiej stronie.
10 mg: różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 7,1 mm z wytłoczonym napisem „10” na jednej stronie i „B” na drugiej stronie.
20 mg: różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 9,1 mm z wytłoczonym napisem „20” na jednej stronie i „B” na drugiej stronie.
40 mg: różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o długości około 11,6 mm i szerokości 7,1 mm z wytłoczonym napisem „40” na jednej stronie i „B” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie hipercholesterolemii

Dorośli, młodzież i dzieci od 6 lat z pierwotną hipercholesterolemią (typ IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub dyslipidemią mieszaną (typ IIb) jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszających stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub wtedy, gdy inne sposoby leczenia są niewłaściwe.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których szacowane ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego jest wysokie (patrz punkt 5.1), razem z działaniami mającymi na celu redukcję pozostałych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Produkt leczniczy Rosuvastatin Momaja można przyjmować o dowolnej porze dnia, z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Leczenie hipercholesterolemii

Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg lub 10 mg, doustnie, raz na dobę, zarówno u pacjentów, nigdy wcześniej nie leczonych statynami, jak i u pacjentów przestawianych z innego leku z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Przy wyborze dawki początkowej należy uwzględnić stężenie cholesterolu u danego pacjenta, ryzyko przyszłych chorób sercowo-naczyniowych oraz potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz niżej). 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) ostateczne zwiększenie dawki do dawki maksymalnej 40 mg można rozważyć jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (w szczególności u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną), u których nie uzyskano założonego celu terapii po zastosowaniu dawki 20 mg i którzy będą poddawani rutynowej kontroli (patrz punkt 4.4). Zaleca się, aby leczenie dawką 40 mg było prowadzone pod kontrolą specjalisty.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

W badaniu oceniającym zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych stosowano dawkę 20 mg na dobę (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku u dzieci i młodzieży powinno być prowadzone przez specjalistów.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat (w fazie <II-V wg skali Tannera)

U dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 5 mg na dobę.

- U dzieci w wieku od 6 do 9 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zakres zwykle stosowanych dawek wynosi od 5 mg do 10 mg doustnie raz na dobę. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dawek większych niż 10 mg na dobę w tej populacji pacjentów.
- U dzieci w wieku od 10 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zakres zwykle stosowanych dawek wynosi od 5 do 20 mg doustnie raz na dobę. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dawek większych niż 20 mg w tej populacji pacjentów.

Zwiększania dawek u dzieci należy dokonywać na podstawie indywidualnej odpowiedzi na lek i w zależności od tolerancji leczenia, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną u dzieci i młodzieży należy zastosować standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu; stosowanie tej diety należy kontynuować podczas leczenia rozuwastatyną.

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

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

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania rozuwastatyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rosuvastatin Momaja u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi 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 Rosuvastatin Momaja w jakiegokolwiek dawce jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3 i punkt 5.2).

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nie stwierdzono zwiększenia ekspozycji ustrojowej na rozuwastatynę u pacjentów mających 7 lub mniej punktów w skali Childa-Pugha. Zwiększenie ekspozycji ustrojowej na rozuwastatynę obserwowano jednak u pacjentów z 8 lub 9 punktami w skali Childa-Pugha (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.4). Nie ma doświadczenia ze stosowaniem leku u pacjentów mających więcej niż 9 punktów w skali Childa-Pugha. Stosowanie produktu leczniczego Rosuvastatin Momaja jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Rasa

U pacjentów pochodzenia azjatyckiego stwierdzano zwiększoną ekspozycję ustrojową na rozuwastatynę (patrz punkt 4.3, punkt 4.4 i punkt 5.2). U pacjentów pochodzenia azjatyckiego zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg. Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u tych pacjentów.

Polimorfizmy genetyczne

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

Dawkowanie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii wynosi 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 jednocześnie z pewnymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu z powodu interakcji z tymi białkami transportującymi (np. z cyklosporyną oraz niektórymi inhibitorami proteazy, w tym z kombinacjami rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5). Gdy jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków, a jeżeli konieczne, rozważyć czasowe przerwanie leczenia rozuwastatyną.

W sytuacjach, gdy jednoczesne stosowanie tych leków z rozuwastatyną jest niemożliwe do uniknięcia, należy uważnie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia skojarzonego oraz dostosowanie dawek rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Rosuvastatin Momaja jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na rozuwastatynę lub na 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 ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).
- u pacjentów z miopatią.
- u pacjentów jednocześnie leczonych cyklosporyną.
- w ciąży, w okresie karmienia piersią i u pacjentek w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży.

Stosowanie produktu leczniczego w dawce 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii/rabdomiolizy. Do tych czynników należą:

- umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min)
- niedoczynność tarczycy
- genetycznie uwarunkowane choroby mięśni występujące u pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym
- przebyte w przeszłości uszkodzenia mięśni po stosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA lub fibratów
- nadużywanie alkoholu
- sytuacje, w których może wystąpić zwiększone stężenie leku w osoczu
- pochodzenie azjatyckie
- 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 dużymi dawkami rozuwastatyny, w szczególności dawką 40 mg, stwierdzano w większości przypadków sporadyczne lub przemijające występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywanej testem paskowym. Nie stwierdzono, aby występowanie proteinurii poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). Częstość występowania poważnych działań niepożądanych ze strony nerek zgłaszanych w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu jest większa u pacjentów stosujących dawki 40 mg. U pacjentów leczonych dawką 40 mg należy rozważyć ocenę czynności nerek podczas rutynowej kontroli.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych rozuwastatyną, we wszystkich dawkach, ale w szczególności w dawkach powyżej 20 mg, opisywano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii oraz rzadko rabdomiolizy. Bardzo rzadkie przypadki rabdomiolizy zgłaszano po zastosowaniu ezetymibu w połączeniu z inhibitorem reduktazy HMG-CoA. Należy zachować ostrożność jeśli te leki są stosowane łącznie, ponieważ nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (patrz punkt 4.5).

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA częstość występowania rabdomiolizy związanej z przyjmowaniem rozuwastatyny po wprowadzeniu leku do obrotu jest większa u pacjentów stosujących dawki 40 mg.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy badać po intensywnym wysiłku fizycznym lub w przypadku występowania innych możliwych przyczyn zwiększenia aktywności CK, gdyż może

to uniemożliwić interpretację wyniku badania. Jeśli w badaniu wyjściowym aktywność CK była znacznie zwiększona ($>5 \times \text{GGN}$), należy po 5-7 dniach wykonać badanie kontrolne w celu potwierdzenia wyników. Jeśli powtórne badanie potwierdzi wyjściowy wynik CK $> 5 \times \text{GGN}$, nie należy rozpoczynać leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia

Tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, produkt leczniczy Rosuvastatin Momaja należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii/rabdomiolizy. Do tych czynników należą:

- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- genetycznie uwarunkowane choroby mięśni występujące u pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym
- przebyte w przeszłości uszkodzenia mięśni po stosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA lub fibratów
- nadużywanie alkoholu
- wiek >70 lat
- sytuacje, w których może wystąpić zwiększone stężenie leku 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 związane z leczeniem, zalecana jest również obserwacja stanu klinicznego. Jeśli w badaniu wyjściowym stwierdza się znacznie zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej ($>5 \times \text{GGN}$), nie należy rozpoczynać leczenia.

W trakcie leczenia

Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie powiadomił lekarza, jeśli wystąpią niewyjaśnione bóle mięśni, osłabienie siły mięśniowej lub kurcze mięśni, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy wykonać badanie aktywności kinazy kreatynowej. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacznie zwiększona ($>5 \times \text{GGN}$) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują dolegliwości podczas codziennych czynności (nawet wtedy, gdy CK $\leq 5 \times \text{GGN}$), należy przerwać leczenie. Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie produktu leczniczego Rosuvastatin Momaja lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą. Jeśli u pacjenta nie występują objawy kliniczne nie zaleca się rutynowej kontroli aktywności kinazy kreatynowej. Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o występowaniu martwicznej miopatii o podłożu immunologicznym (ang. *immune-mediated necrotising myopathy* – IMNM) w czasie lub po leczeniu statynami, w tym rozuwastatyną. Klinicznie IMNM charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększoną aktywnością kinazy kreatynowej w surowicy, które utrzymują się pomimo zaprzestania leczenia statynami.

W badaniach klinicznych nie uzyskano dowodów na nasilone działanie na mięśnie szkieletowe u niewielkiej liczby pacjentów, którym podawano rozuwastatynę wraz z innym lekiem. Jednak u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA jednocześnie z pochodnymi kwasu fibrowego, w tym gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, lekami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli, inhibitorami proteazy oraz antybiotykami makrolidowymi obserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia mięśni i miopatii. Gemfibrozyl stosowany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i gemfibrozylu. Należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze zmiany stężenia lipidów na skutek terapii skojarzonej z zastosowaniem rozuwastatyny i leków z grupy fibratów lub niacyny oraz potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem takiej terapii skojarzonej. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego w dawce 40 mg oraz leków z grupy fibratów jest przeciwwskazane. (Patrz punkt 4.5 i punkt 4.8).

Produktu leczniczego Rosuvastatin Momaja nie należy stosować w skojarzeniu z preparatami kwasu fusydowego do ogólnoustrojowego stosowania ani przez okres 7 dni od zaprzestania leczenia kwasem

fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na czas terapii kwasem fusydowym. Zgłaszano przypadki wystąpienia rhabdomyolizy (również śmiertelne) u pacjentów otrzymujących kwas fusydowy w skojarzeniu ze statynami (patrz punkt 4.5). Pacjentowi należy zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia mięśni, bólu mięśni lub tkliwości mięśni, niezwłocznie zgłosił się do lekarza.

Leczenie statynami można ponownie zastosować siedem dni po podaniu ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest przedłużone ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego, np. w ramach leczenia ciężkich zakażeń, konieczność podania produktu leczniczego Rosuvastatin Momaja w skojarzeniu z kwasem fusydowym należy rozważać wyłącznie w indywidualnych przypadkach i pod ścisłą kontrolą medyczną.

Produktu leczniczego Rosuvastatin Momaja nie należy stosować u pacjentów z ostrymi, ciężkimi stanami wskazującymi na miopatię lub predysponującymi do rozwoju wtórnej niewydolności nerek na skutek rhabdomyolizy (np. sepsa, niedociśnienie tętnicze, poważny zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, endokrynologiczne lub elektrolitowe; lub niekontrolowane napady padaczkowe).

Wpływ na wątrobę

Tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, produkt leczniczy Rosuvastatin Momaja powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów spożywających nadmierne ilości alkoholu i (lub) z chorobą wątroby w wywiadzie.

Zaleca się wykonanie badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i 3 miesiące po jego rozpoczęciu. Należy przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Rosuvastatin Momaja, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy jest ponad 3-krotnie większe niż górna granica normy. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ze strony wątroby (głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych) zgłaszanych po wprowadzeniu leku do obrotu jest większa u pacjentów stosujących dawki 40 mg.

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

Rasa

Badania farmakokinetyczne wskazują na zwiększoną ekspozycję u osób pochodzenia azjatyckiego w porównaniu z rasą kaukaską (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitory proteazy

Zwiększona ekspozycja ustrojowa na rozuwastatynę była obserwowana u pacjentów przyjmujących rozuwastatynę jednocześnie z różnymi inhibitorami proteazy w skojarzeniu z rytonawirem. Należy rozważyć zarówno korzyści wynikające ze zmniejszenia stężenia lipidów wskutek stosowania rozuwastatyny u pacjentów z zakażeniem HIV przyjmujących inhibitory proteazy, jak i możliwość zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny z inhibitorami proteazy nie jest zalecane, o ile dawka rozuwastatyny nie zostanie dostosowana (patrz punkty 4.2 i 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 wyjątkowych przypadkach zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc w czasie stosowania niektórych statyn, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.8). Występujące objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, należy przerwać leczenie statynami.

Cukrzyca

Istnieją dowody na to, że statyny jako klasa leków zwiększają stężenie glukozy we krwi, a u niektórych pacjentów, należących do grupy wysokiego ryzyka rozwoju cukrzycy w przyszłości, mogą doprowadzić do hiperglikemii o takim nasileniu, przy którym odpowiednim postępowaniem będzie leczenie przeciwcukrzycowe. Ryzyko to jednak nie powinno być powodem zaprzestania leczenia statynami, ponieważ korzyści w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych na skutek stosowania statyn są większe. Pacjenci z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) powinni pozostawać zarówno pod kontrolą kliniczną jak i biochemiczną zgodnie z krajowymi wytycznymi. W badaniu JUPITER zgłaszana całkowita częstość występowania cukrzycy wynosiła 2,8% w grupie przyjmującej rozuwastatynę i 2,3% w grupie przyjmującej placebo, głównie wśród pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo między 5,6 a 6,9 mmol/l.

Dzieci i młodzież

Obserwacja wzrostu liniowego (wzrost ciała), masy ciała, BMI (indeks masy ciała) i rozwoju drugorzędowych cech płciowych ocenianych wg skali Tannera u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat przyjmujących rozuwastatynę ogranicza się do okresu dwóch lat. Po dwóch latach leczenia w ramach badania klinicznego nie wykryto wpływu na wzrost, masę ciała, indeks BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 5.1).

W badaniu klinicznym u dzieci i młodzieży przyjmujących rozuwastatynę przez 52 tygodnie zwiększenie aktywności kinazy kreatyniny > 10 × GGN i objawy mięśniowe następujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowane były częściej niż w czasie obserwacji prowadzonej w ramach badań klinicznych u 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 transportowych: Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportowych, w tym dla transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1 oraz dla transportera wypływu BCRP. Jednoczesne podawanie rozuwastatyny z produktami leczniczymi, które są inhibitorami tych białek transportujących, może powodować zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu oraz zwiększenie ryzyka rozwoju miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5 Tabela 1).

Cyklosporyna: Jednoczesne leczenie rozuwastatyną i cyklosporyną prowadziło do średnio 7-krotnego zwiększenia powierzchni pola pod krzywą (AUC) rozuwastatyny w porównaniu z AUC u zdrowych ochotników (patrz Tabela 1). Rozuwastatyna jest przeciwwskazana u pacjentów przyjmujących jednocześnie cyklosporynę (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie tych leków nie miało wpływu na stężenia cyklosporyny w osoczu.

Inhibitory proteazy: Mimo iż dokładny mechanizm interakcji nie jest znany, jednoczesne stosowanie inhibitorów proteazy może silnie zwiększać ekspozycję na rozuwastatynę (patrz Tabela 1). Przykładowo w przeprowadzonym badaniu farmakokinetycznym jednoczesne zastosowanie u zdrowych ochotników rozuwastatyny w dawce 10 mg oraz złożonego produktu leczniczego zawierającego dwa inhibitory proteazy (300 mg atazanawiru i 100 mg rytonawiru) wiązało się z około 3-krotnym zwiększeniem AUC i 7-krotnym zwiększeniem maksymalnego stężenia (C_{max}) rozuwastatyny. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny oraz niektórych połączeń inhibitorów proteazy

można rozważyć po uważnym przeanalizowaniu zmian dawkowania rozuwastatyny z uwzględnieniem spodziewanego zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.1 4.4 i 4.5 Tabela 1).

Gemfibrozyl i inne leki zmniejszające stężenie lipidów: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu prowadziło do 2-krotnego zwiększenia C_{max} i AUC rozuwastatyny (patrz punkt 4.4). Na podstawie danych uzyskanych w badaniach specyficznych interakcji nie należy spodziewać się istotnych interakcji farmakokinetycznych z fenofibratem, choć może wystąpić interakcja farmakodynamiczna. Gemfibrozyl, fenofibrat, inne fibraty i niacyna (kwas nikotynowy) w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (> lub równe 1 g/dobę) zwiększają ryzyko miopatii, gdy są podawane jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA, prawdopodobnie dlatego, że mogą wywołać miopatię gdy są stosowane samodzielnie. Jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów i rozuwastatyny w dawce 40 mg jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). U tych pacjentów należy rozpocząć leczenie od dawki 5 mg.

Ezetymib: Jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu prowadziło do 1,2-krotnego zwiększenia AUC rozuwastatyny u pacjentów z hipercholesterolemią (Tabela 1). Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej między rozuwastatyną a ezetymibem pod względem występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Leki zobojętniające kwas solny w żołądku: Jednoczesne podawanie rozuwastatyny z zawiesiną zobojętniającą, zawierającą wodorotlenek glinu i magnezu prowadziło do zmniejszenia stężenia rozuwastatyny w osoczu o około 50%. Działanie to było słabsze, gdy lek zobojętniający był podawany 2 godziny po zastosowaniu rozuwastatyny. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie było badane.

Erytromycyna: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny prowadziło do zmniejszenia AUC rozuwastatyny o 20% i C_{max} rozuwastatyny o 30%. Interakcja ta może być spowodowana nasileniem perystaltyki jelit przez erytromycynę.

Enzymy cytochromu P450: Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wykazują, że rozuwastatyna nie jest ani inhibitorem ani induktorem izoenzymów cytochromu P450. Ponadto izoenzymy te mają słabe powinowactwo do rozuwastatyny. W związku z tym nie należy spodziewać się interakcji lekowych wynikających z metabolizmu z udziałem cytochromu P450. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji między rozuwastatyną a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ani ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz także Tabela 1): Gdy istnieje konieczność stosowania rozuwastatyny jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zwiększają ekspozycję na rozuwastatynę, należy odpowiednio zmodyfikować dawki rozuwastatyny. Należy rozpocząć od dawki rozuwastatyny 5 mg raz na dobę, jeżeli oczekiwane zwiększenie ekspozycji (AUC) jest około 2-krotne lub większe. Maksymalną dawkę dobową rozuwastatyny należy dostosować tak, aby oczekiwana ekspozycja na rozuwastatynę nie przekraczała ekspozycji przy stosowaniu dawki dobowej 40 mg rozuwastatyny przyjmowanej bez wchodzących z nią w interakcje leków, na przykład dawka rozuwastatyny 20 mg z gemfibrozylem (zwiększenie 1,9-krotne) oraz dawka rozuwastatyny 10 mg przy jednoczesnym podawaniu połączenia atazanawiru/rytonawiru (zwiększenie 3,1-krotne).

Tabela 1 Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na ekspozycję na rozuwastatynę (AUC; w kolejności od najsilniejszego do najsłabszego wpływu) na podstawie opublikowanych badań klinicznych

Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC rozuwastatyny*
Cyklosporyna 75 mg 2 razy na dobę do 200 mg 2 razy na dobę, 6 miesięcy	10 mg raz na dobę, 10 dni	7,1 razy ↑
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę, 8 dni	10 mg, pojedyncza dawka	3,1 razy ↑
Symeprewir 150 mg raz na dobę, 7 dni	10 mg, pojedyncza dawka	2,8 razy ↑

Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg 2 razy na dobę, 17 dni	20 mg raz na dobę, 7 dni	2,1 razy ↑
Klopidogrel dawka nasycająca 300 mg, następnie 75 mg po 24 godzinach	20 mg, pojedyncza dawka	2 razy ↑
Gemfibrozyl 600 mg 2 razy na dobę, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	1,9 razy ↑
Eltrombopag 75 mg raz na dobę, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,6 razy ↑
Darunawir 600 mg/rytonawir 100 mg 2 razy na dobę, 7 dni	10 mg raz na dobę, 7 dni	1,5 razy ↑
Typranawir 500 mg/rytonawir 200 mg 2 razy na dobę, 11 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,4 razy ↑
Dronedaron 400 mg 2 razy na dobę	niedostępny	1,4 razy ↑
Itrakonazol 200 mg raz na dobę, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	**1,4 razy ↑
Ezetymib 10 mg raz na dobę, 14 dni	10 mg, raz na dobę, 14 dni	**1,2 razy ↑
Fosamprenawir 700 mg/rytonawir 100 mg 2 razy na dobę, 8 dni	10 mg, pojedyncza dawka	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dni	40 mg, 7 dni	↔
Sylimaryna 140 mg 3 razy na dobę, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	↔
Fenofibrat 67 mg 3 razy na dobę, 7 dni	10 mg, 7 dni	↔
Ryfampicyna 450 mg raz na dobę, 7 dni	20 mg, pojedyncza dawka	↔
Ketokonazol 200 mg 2 razy na dobę, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	↔
Flukonazol 200 mg raz na dobę, 11 dni	80 mg, pojedyncza dawka	↔
Erytromycyna 500 mg 4 razy na dobę, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	20% ↓
Bajkalina 50 mg 3 razy na dobę, 14 dni	20 mg, pojedyncza dawka	47% ↓

*Dane przedstawione jako zmiana o x razy przedstawiają prostą proporcję między ekspozycją na rozuwastatynę podczas równoczesnego stosowania z innymi lekami a ekspozycją podczas podawania samej tylko rozuwastatyny. Dane podane jako zmiana względna wyrażona w % przedstawiają procentową zmianę względem ekspozycji podczas stosowania samej tylko rozuwastatyny.

Zwiększenie oznaczono symbolem „↑”, brak zmian symbolem „↔”, zmniejszenie symbolem „↓”.

**Przeprowadzono kilka badań interakcji z różnymi dawkami rozuwastatyny, tabela przedstawia najistotniejszy wskaźnik.

Wpływ rozuwastatyny na jednocześnie stosowane produkty lecznicze

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

Doustne środki antykoncepcyjne/ hormonalna terapia zastępcza: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnego środka antykoncepcyjnego prowadziło do zwiększenia AUC etynyloestradiolu o 26% i do zwiększenia AUC norgestrelu o 34%. Podczas ustalania dawki doustnego środka antykoncepcyjnego należy uwzględnić jego zwiększone stężenie w osoczu. Nie ma danych farmakokinetycznych uzyskanych od pacjentów przyjmujących jednocześnie rozuwastatynę

i hormonalną terapię zastępczą, dlatego nie można wykluczyć podobnego działania. Połączenie to było jednak szeroko stosowane u kobiet w badaniach klinicznych i było dobrze tolerowane.

Inne produkty lecznicze:

Digoksyna: Na podstawie danych z badań specyficznych interakcji nie oczekuje się istotnych klinicznie interakcji z digoksyną.

Kwas fusydowy: Ryzyko rozwoju miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone podczas jednoczesnego ogólnoustrojowego stosowania kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm tej interakcji (ani farmakodynamiczny, ani farmakokinetyczny) jest dotąd nieznany. Zgłaszano przypadki wystąpienia rabdomiolizy (również śmiertelne) u pacjentów otrzymujących takie połączenie leków.

Jeśli ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie rozuwastatyną należy przerwać na czas terapii kwasem fusydowym. Patrz również punkt 4.4.

Dzieci i młodzież: Badania interakcji zostały przeprowadzone tylko u dorosłych. Zakres interakcji u dzieci i młodzieży nie jest znany.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu leczniczego Rosuvastatin Momaja 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 i inne produkty biosyntezy cholesterolu są niezbędne do rozwoju płodu, potencjalne ryzyko wynikające z zahamowania reduktazy HMG-CoA przewyższa korzyści wynikające z leczenia w czasie ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach dostarczają ograniczonych dowodów na temat toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli podczas stosowania omawianego produktu leczniczego pacjentka zajdzie w ciążę, leczenie należy niezwłocznie przerwać.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań oceniających wpływ rozuwastatyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Biorąc jednak pod uwagę właściwości farmakodynamiczne jest bardzo mało prawdopodobne, aby rozuwastatyna miała na to wpływ. Prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny należy jednak pamiętać, że w czasie leczenia mogą występować zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występujące po zastosowaniu rozuwastatyny są najczęściej łagodne i przemijające. W kontrolowanych badaniach klinicznych z powodu reakcji niepożądanych leczenie przerywano u mniej niż 4% pacjentów otrzymujących rozuwastatynę.

Lista działań niepożądanych przedstawiona w postaci tabelarycznej

Na podstawie danych z badań klinicznych i obszernego doświadczenia z okresu po wprowadzeniu rozuwastatyny do obrotu przedstawiono następujący profil jej działań niepożądanych. Działania niepożądane wyszczególnione poniżej zostały sklasyfikowane według częstości ich występowania oraz klasyfikacji układów i narządów.

Częstości występowania działań niepożądanych są określone według następującej konwencji: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2 Działania niepożądane leku na podstawie danych z badań klinicznych i doświadczenia z porejestracyjnego stosowania leku

Grupa układowo-narządowa	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>			Małopłytkowość		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy		
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	Cukrzyca ¹				
<i>Zaburzenia psychiczne</i>					Depresja
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból 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>	Zaparcie Nudności Ból brzucha		Zapalenie trzustki		Biegunka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych	Żółtaczk Zapalenie wątroby	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Świąd, wysypka i pokrzywka			Zespół Stevensa-Johnsona
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Ból mięśni		Miopatia (w tym zapalenie mięśni) i rhabdomyoliza	Ból stawów	Martwicz miopatia o podłożu immunologicznym Zaburzenia ścięgien, niekiedy powikłane zerwaniem
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>				Krwiomocz	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>				Ginekomastia	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu</i>	Oslabienie				Obrzęk

Grupa układowo-narządowa	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
podania					
¹ Częstość będzie zależała od obecności lub nieobecności czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m ² , zwiększenie stężenia trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze).					

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania działań niepożądanych wydaje się być zależna od dawki.

Wpływ na nerki: U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano białkomocz wykrywany testem paskowym, głównie pochodzenia kanalikowego. Zmianę zawartości białka w moczu z „brak” lub „śląd” na „++” lub więcej stwierdzano w pewnym momencie leczenia dawką 10 mg i 20 mg u mniej niż 1% pacjentów oraz u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg. Niewielką zmianę zawartości białka w moczu z „brak” lub „śląd” na „+” obserwowano przy dawce 20 mg. W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub znika spontanicznie podczas kontynuowanego leczenia. Przegląd danych z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu nie wykazał związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek.

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano krwimocz, przy czym dane z badań klinicznych wskazują, że częstość występowania krwimoczu jest niewielka.

Wpływ na mięśnie szkieletowe: U pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, a zwłaszcza w dawkach >20 mg, opisywano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię (w tym zapalenie mięśni) i rzadko rhabdmiolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek. U pacjentów przyjmujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej; w większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. W razie zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej ($>5 \times$ GGN) leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

Wpływ na wątrobę: Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz; w większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające.

Podczas stosowania niektórych statyn opisywano następujące zdarzenia niepożądane:

- zaburzenia funkcji seksualnych
- w wyjątkowych przypadkach śródmiąższowa choroba płuc, zwłaszcza przy długotrwałym leczeniu (patrz punkt 4.4)

Częstość zgłaszania rhabdmiolizy, ciężkich zdarzeń niepożądanych ze strony nerek i ciężkich zdarzeń niepożądanych ze strony wątroby (polegających głównie na zwiększeniu aktywności aminotransferaz wątrobowych) jest większa u pacjentów stosujących dawkę 40 mg.

Dzieci i młodzież: W trwającym 52 tygodnie badaniu klinicznym prowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej $>10 \times$ GGN i objawy ze strony mięśni następujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowane były częściej niż u dorosłych (patrz punkt 4.4). Pod innymi względami profil bezpieczeństwa rozuwastatyny u dzieci i młodzieży był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

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
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznego leczenia w razie przedawkowania. W przypadku przedawkowania należy stosować leczenie objawowe i w zależności od potrzeby wdrażać leczenie podtrzymujące. Należy kontrolować czynność wątroby oraz aktywność kinazy kreatynowej. Wydaje się, że hemodializa nie przynosi korzystnych efektów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory reduktazy HMGCoA
Kod ATC: C10AA07

Mechanizm działania

Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Głównym miejscem działania rozuwastatyny jest wątroba, narząd docelowy dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu.

Rozuwastatyna zwiększa ilość receptorów LDL na powierzchni komórek wątroby, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL oraz hamuje syntezę VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej liczby cząstek VLDL i LDL.

Działanie farmakodynamiczne

Rozuwastatyna zmniejsza zwiększone stężenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-C), cholesterolu całkowitego i triglicerydów (TG) oraz zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL (HDL-C). Zmniejsza również stężenie apolipoproteiny B (ApoB), cholesterolu frakcji nieHDL (nieHDL-C), cholesterolu VLDL (VLDL-C), triglicerydów VLDL (VLDL-TG) i zwiększa stężenie apolipoproteiny ApoA-I (patrz Tabela 3). Rozuwastatyna zmniejsza również wartości współczynników LDL-C/HDL-C, cholesterolu całkowitego/HDL i nieHDL-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 procentowa w stosunku do wartości wyjściowych)

Dawka	N	LDL-C	Cholesterol całkowity	HDL-C	TG	nieHDL-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 terapeutyczne uzyskuje się w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, a 90% maksymalnej odpowiedzi uzyskuje się 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, ze współistniejącą hipertriglicydemią lub bez niej, bez względu na rasę, płeć i wiek, występowanie chorób dodatkowych w szczególnych populacjach pacjentów, takich jak cukrzyca, oraz u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią.

Na podstawie zbiorczych danych z badań III fazy wykazano, że rozuwastatyna jest skuteczna w leczeniu większości pacjentów z hipercholesterolemią typu IIa i IIb (średnie wyjściowe stężenie LDL-C około 4,8 mmol/l) zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Arteriosklerozy (European Atherosclerosis Society, EAS; z 1998 roku). 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 heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, podawano od 20 mg do 80 mg rozuwastatyny w schemacie wymuszonego zwiększania dawki. Wszystkie dawki wykazywały korzystny wpływ na stężenia lipidów i pozwoliły na osiągnięcie u pacjenta celu terapii. Po zwiększeniu dawki dobowej do 40 mg (w ciągu 12 tygodni leczenia) stężenie LDL-C zmniejszyło się o 53%. U 33% pacjentów uzyskano stężenie LDL-C, które jest celem terapii wg zaleceń EAS (<3 mmol/l).

W otwartym badaniu z zastosowaniem wymuszonego zwiększania dawki u 42 pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oceniano odpowiedź na leczenie rozuwastatyną w dawce od 20 mg do 40 mg. W ogólnej populacji uzyskano średnie zmniejszenie stężenia LDL-C o 22%.

Badania kliniczne z udziałem ograniczonej liczby pacjentów wykazały addytywne działanie zmniejszające stężenie triglicydów, gdy rozuwastatyna stosowana była w skojarzeniu z fenofibratem, oraz zwiększające stężenie HDL-C podczas jednoczesnego stosowania z niacyną (patrz punkt 4.4).

W wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym (METEOR) 984 pacjentów w wieku od 45 do 70 lat, obciążonych małym ryzykiem choroby wieńcowej (zdefiniowanym wg skali Framingham jako <10% przez 10 lat), ze średnim stężeniem LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), ale z subkliniczną miażdżycą (wykrytą na podstawie pomiaru grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej w tętnicy szyjnej (*Carotid Intima Media Thickness* – CIMT) przydzielano losowo na okres 2 lat do grupy otrzymującej rozuwastatynę w dawce 40 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej placebo. Rozuwastatyna znacznie spowalniała tempo progresji maksymalnej CIMT badanej w 12 miejscach tętnicy szyjnej w porównaniu z placebo o -0,0145 mm/rok [95% przedział ufności -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$]. Zmiana w stosunku do stanu wyjściowego wynosiła -0,0014 mm/rok (-0,12%/rok (różnica nieistotna)) w przypadku rozuwastatyny w porównaniu z progresją o +0,0131 mm/rok (1,12%/rok ($p < 0,0001$)) w przypadku placebo. Nie wykazano jak dotąd bezpośredniej korelacji między zmniejszeniem CIMT a redukcją ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Populacja objęta badaniem METEOR stanowi grupę zagrożoną małym ryzykiem choroby wieńcowej i nie reprezentuje populacji docelowej dla stosowania rozuwastatyny w dawce 40 mg. Dawkę 40 mg należy przepisywać wyłącznie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, zagrożonych 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) oceniano wpływ rozuwastatyny na występowanie dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z miażdżycą naczyń u 17 802 mężczyzn (50 lat) i kobiet (60 lat).

Uczestników badania przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo (n=8901) lub do grupy leczonej rozuwastatyną w dawce 20 mg raz na dobę (n=8901) i obserwowano przez okres średnio 2 lat.

Stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się o 45% ($p < 0,001$) w grupie otrzymującej rozuwastatinę w porównaniu z grupą placebo.

W analizie *post-hoc* obejmującej podgrupę pacjentów dużego ryzyka, z wyjściową oceną ryzyka wg skali Framingham $>20\%$ (1558 osób) stwierdzono znaczące zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał mięśnia sercowego ($p = 0,028$) u pacjentów leczonych rozuwastatiną w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka w odniesieniu do częstości zdarzeń wyniosło 8,8 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność w tej grupie dużego ryzyka nie uległa zmianie ($p=0,193$). W analizie *post-hoc* obejmującej podgrupę pacjentów dużego ryzyka (łącznie 9302 osoby), z wyjściowym ryzykiem wg SCORE ocenionym na 5% (z ekstrapolacją, aby objąć pacjentów powyżej 65 lat) stwierdzono znaczące zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał mięśnia sercowego ($p=0,0003$) u pacjentów leczonych rozuwastatiną w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka w odniesieniu do częstości zdarzeń wyniosło 5,1 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność w tej grupie dużego ryzyka nie uległa zmianie ($p=0,076$).

W badaniu JUPITER 6,6% pacjentów leczonych rozuwastatiną i 6,2% pacjentów otrzymujących placebo przerwała przyjmowanie badanego leku z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: bóle mięśni (0,3% w grupie rozuwastatyny, 0,2% w grupie placebo), bóle brzucha (0,03% w grupie rozuwastatyny, 0,02% w grupie placebo) i wysypka (0,02% w grupie rozuwastatyny, 0,03% w grupie placebo). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, które w grupie pacjentów otrzymujących rozuwastatinę występowały częściej lub równie często co w grupie pacjentów otrzymujących placebo były: infekcja dróg moczowych (8,7% w grupie rozuwastatyny, 8,6% w grupie placebo), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7,6% w grupie rozuwastatyny, 7,2% w grupie placebo), bóle pleców (7,6% w grupie rozuwastatyny, 6,9% w grupie placebo) i bóle mięśni (7,6% w grupie rozuwastatyny, 6,6% w grupie placebo).

Dzieci i młodzież

W wieloośrodkowym, randomizowanym, trwającym 12 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby ($n = 176$, 97 chłopców i 79 dziewcząt), po którym następowała 40-tygodniowa ($n = 173$, 96 chłopców i 77 dziewcząt) otwarta faza leczenia rozuwastatiną w stopniowo zwiększanej dawce, pacjenci w wieku od 10 do 17 lat (faza II-V w skali Tannera, dziewczęta co najmniej 1 rok po pierwszej miesiączce) z hipercholesterolemią otrzymywali przez 12 tygodni rozuwastatinę w dawce 5 mg, 10 mg lub 20 mg na dobę lub placebo, a następnie przez 40 tygodni wszyscy pacjenci otrzymywali codziennie rozuwastatinę. W momencie włączenia do badania około 30% pacjentów miało od 10 do 13 lat a według skali Tannera w fazie II było około 17% pacjentów, w fazie III około 18%, w fazie IV około 40% zaś w fazie V około 25% pacjentów.

Stężenie cholesterolu LDL u pacjentów otrzymujących rozuwastatinę w dawce 5 mg, 10 mg i 20 mg zmniejszyło się odpowiednio o 38,3%, 44,6% i 50,0% w porównaniu z 0,7% w grupie placebo.

Na koniec 40-tygodniowej otwartej fazy leczenia ze stopniowym zwiększaniem dawki aż do osiągnięcia zakładanego celu, maksymalnie do 20 mg raz na dobę, 70 spośród 173 pacjentów (40,5%) osiągnęło docelowe stężenie cholesterolu LDL poniżej 2,8 mmol/l.

Po 52 tygodniach leczenia prowadzonego w ramach badania klinicznego nie stwierdzono wpływu na wzrost, wagę ciała, wartość BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 4.4). Badanie to ($n=176$) nie było odpowiednie do porównania rzadko występujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku.

Rozuwastatinę 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, w fazie <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 raz na dobę, a u pacjentów w wieku od 10 do 17 lat (n=134) maksymalnie do 20 mg raz na dobę.

Po 24 miesiącach leczenia rozuwastatyną średnie procentowe zmniejszenie stężenia 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% (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, cholesterolu całkowitego, nieHDL-C, LDL-C/HDL-C, cholesterolu całkowitego/HDL-C, TG/HDL-C, nieHDL-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, wartość BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 4.4).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań rozuwastatyny we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, pierwotnej mieszanej dyslipidemii oraz w zapobieganiu zdarzeń sercowo-naczyniowych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Po podaniu doustnym rozuwastatyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po upływie około 5 godzin. Całkowita biodostępność wynosi około 20%.

Dystrybucja: Rozuwastatyna jest w znacznym stopniu wychwytywana przez wątrobę, która jest głównym miejscem syntezy cholesterolu i usuwania cholesterolu frakcji LDL. Objętość dystrybucji rozuwastatyny wynosi około 134 l. Około 90% rozuwastatyny wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami.

Metabolizm: Rozuwastatyna jest metabolizowana w ograniczonym stopniu (około 10%). Badania metabolizmu *in vitro* z użyciem ludzkich hepatocytów wskazują, że ma małe powinowactwo do izoenzymów układu cytochromu P450 biorących udział w metabolizmie. Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie rozuwastatyny jest CYP 2C9, a w mniejszym stopniu izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi wykrytymi metabolitami są metabolity N-demetylowe i laktonowe. Metabolit N-demetylowy jest około 50% mniej aktywny niż rozuwastatyna, natomiast postać laktonową uważa się za nieaktywną klinicznie. Rozuwastatyna odpowiada za ponad 90% aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA w krążeniu.

Eliminacja: Około 90% rozuwastatyny jest wydalone w postaci niezmienionej z kałem (odsetek ten obejmuje wchłoniętą i niewchłoniętą substancję czynną), 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 przy większych dawkach. Średnia geometryczna klirensu osocznego wynosi około 50 litrów/godzinę (współczynnik zmienności 21,7%). Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wątrobowy wychwyt rozuwastatyny odbywa się przy udziale transportera błonowego OATP-C. Transporter ten jest ważny dla procesu wątrobowej eliminacji rozuwastatyny.

Liniowość: Ekspozycja ustrojowa na rozuwastatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Parametry farmakokinetyczne nie ulegają zmianie w przypadku wielokrotnego podawania w ciągu doby.

Szczególne populacje:

Wiek i płeć: Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu wieku i płci na farmakokinetykę rozuwastatyny.

Rasa: Badania farmakokinetyczne wykazują około 2-krotny wzrost mediany AUC i C_{max} u pacjentów pochodzenia azjatyckiego (Japończyków, Chińczyków, Filipińczyków, Wietnamczyków i Koreańczyków) w porównaniu z rasą kaukaską; u Azjatów z subkontynentu indyjskiego stwierdza się wzrost mediany AUC i C_{max} o około 1,3 razy. Populacyjna analiza farmakokinetyki nie wykazała istotnych klinicznie różnic w zakresie farmakokinetyki między osobami rasy białej a osobami rasy czarnej.

Niewydolność nerek: W badaniu obejmującym pacjentów z różnego stopnia upośledzeniem czynności nerek łagodna i umiarkowana choroba nerek nie miała wpływu na stężenie rozuwastatyny lub N-demetylowego metabolitu w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stwierdzono 3-krotny wzrost stężenia rozuwastatyny w osoczu i 9-krotny wzrost stężenia N-demetylowego metabolitu w osoczu w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Stężenia rozuwastatyny w osoczu w stanie stacjonarnym u pacjentów hemodializowanych były o około 50% większe niż u zdrowych ochotników.

Niewydolność wątroby: W badaniu obejmującym pacjentów z różnego stopnia zaburzeniami czynności wątroby nie uzyskano dowodów na zwiększoną ekspozycję na rozuwastatinę u chorych z liczbą punktów 7 lub mniej w skali Childa-Pugha. Jednak u 2 pacjentów z 8 i 9 punktami w skali Childa-Pugha stwierdzono co najmniej 2-krotnie zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej w porównaniu z pacjentami z niższą punktacją w skali Childa-Pugha. Nie ma doświadczenia u osób z więcej niż 9 punktami w skali Childa-Pugha.

Polimorfizmy genetyczne: Rozmieszczenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, związane jest z czynnością białek transportowych OATP1B1 oraz BCRP. U pacjentów z polimorfizmami genetycznymi SLCO1B1 (OATP1B1) i (lub) ABCG2 (BCRP) istnieje ryzyko zwiększonej ekspozycji na rozuwastatinę. Indywidualne polimorfizmy SLCO1B1 c.521CC oraz ABCG2 c.421AA są związane z większą ekspozycją na rozuwastatinę (AUC) w porównaniu z genotypami SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. Takie specyficzne genotypowanie nie jest wykonywane rutynowo w praktyce klinicznej, lecz u pacjentów, o których wiadomo, że mają tego typu polimorfizmy zalecane jest stosowanie mniejszej dawki dobowej produktu Rosuvastatin Momaja.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i możliwego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie prowadzono specjalnych badań dotyczących wpływu na hERG. Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, ale które stwierdzano u zwierząt przy ekspozycji zbliżonej do ekspozycji klinicznej były następujące: w badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych obserwowano zmiany histopatologiczne w wątrobie, prawdopodobnie spowodowane działaniem farmakologicznym rozuwastatyny, które opisywano u myszy i szczurów oraz w mniejszym stopniu z towarzyszącymi zmianami w pęcherzyku żółciowym u psów; zmiany te nie występowały u małp. Dodatkowo po podaniu większych dawek obserwowano toksyczne działanie na jądra u małp i psów. U szczurów obserwowano toksyczny wpływ na rozrodczość, w tym zmniejszenie wielkości, wagi ciała i przeżycia nowonarodzonych szczurów po podaniu dawek toksycznych dla matki, kiedy ekspozycja ogólnoustrojowa była kilkakrotnie większa niż ekspozycja uzyskiwana po dawkach terapeutycznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Wodorofosforan wapnia dwuwodny
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102) (E460)
Laktoza jednowodna
Krospowidon (typ A) (E1202)
Stearynian magnezu (E572)

Otoczka tabletki

Laktoza jednowodna
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna (E1518)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry OPA/Al/PVC/Al:
21 miesięcy

Butelki z HDPE:
30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry OPA/Al/PVC/Al:
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Butelki z HDPE:
Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry:
5 mg, 10 mg i 20 mg: blistry OPA/Al/PVC/Al w opakowaniach po 14 lub 28 tabletek powlekanych.
40 mg: blistry OPA/Al/PVC/Al w opakowaniach po 7, 14 lub 28 tabletek powlekanych.

Butelki:
5 mg, 10 mg, 20 mg i 40 mg: białe, nieprzezroczyste opakowanie wykonane z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) zaopatrzone w białe, nieprzezroczyste, polipropylenowe (PP) zamknięcie, zawierające żel krzemionkowy jako środek osuszający, zawierające 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Momaja s.r.o.
Karolinska 650/1, Karlin,
18600, Praga 8,
Czechy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

5 mg:

10 mg:

20 mg:

40 mg:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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