

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rosuvastatin Teva, 15 mg, tabletki powlekane
Rosuvastatin Teva, 30 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rosuvastatin Teva, 15 mg, tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 15 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda 15 mg tabletkę powlekana zawiera 143 mg laktozy.

Rosuvastatin Teva, 30 mg, tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 30 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda 30 mg tabletkę powlekana zawiera 128 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Rosuvastatin Teva, 15 mg, tabletki powlekane: okrągłe, wypukłe, żółte tabletki powlekane z wytłoczeniem „15” po jednej stronie tabletki i gładkie po drugiej stronie, o średnicy 8 mm

Rosuvastatin Teva, 30 mg, tabletki powlekane: okrągłe, wypukłe, żółte tabletki powlekane z wytłoczeniem „30” po jednej stronie i z linią podziału po drugiej stronie, o średnicy 8 mm

Rosuvastatin Teva, 30 mg, tabletki powlekane:

Linia podziału na tabletkę nie jest przeznaczona do przełamania tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie hipercholesterolemii

U dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat lub starszych z pierwotną hipercholesterolemią (typu IIa, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną) lub mieszaną dyslipidemią (typu IIb) jako leczenie dodatkowe do diety w przypadku, gdy odpowiedź na dietę lub inne nefarmakologiczne sposoby leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca.

U pacjentów z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią jako leczenie uzupełniające dietę lub inne rodzaje leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub w przypadku gdy tego typu leczenie jest niewłaściwe.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Zapobieganie poważnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których stwierdzono duże ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1), jako uzupełnienie działań mających na celu zmniejszenie innych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dla dawek, które nie mogą być uzyskane przy zastosowaniu mocy leku 15 mg i 30 mg dostępne są inne moce tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Rosuvastatin Teva można przyjmować o dowolnej porze dnia, z posiłkiem lub bez.

Leczenie hipercholesterolemii

Zalecana dawka początkowa to 5 lub 10 mg, doustnie, raz na dobę zarówno u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni innymi lekami z grupy statyn, jak również u leczonych innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. W trakcie ustalania dawki początkowej u każdego pacjenta należy wziąć pod uwagę stężenie cholesterolu, czynniki ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, 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), ostateczne zwiększenie dawki do 30 mg lub do maksymalnej dawki 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 oraz którym zapewniona zostanie rutynowa kontrola (patrz punkt 4.4). Zaleca się, aby leczenie dawką 30 mg i 40 mg było prowadzone pod kontrolą specjalisty.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

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

Dzieci i młodzież

Leczenie dzieci i młodzieży powinno być prowadzone przez lekarza specjalistę.

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 to 5 mg na dobę.

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

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

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

Dawki 30 mg i 40 mg nie są przeznaczone do stosowania u dzieci i młodzieży.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie były badane. Dlatego nie zaleca się stosowania rozuwastatyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa u pacjentów w wieku powyżej 70 lat wynosi 5 mg (patrz punkt 4.4). Nie ma konieczności zmiany dawki w zależności od wieku pacjenta.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) wynosi 5 mg. Stosowanie dawek 30 mg i 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie rozuwastatyny w jakiegokolwiek dawce jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3 i punkt 5.2).

Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością 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 ustrojowej na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.4). Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh. Stosowanie rozuwastatyny jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci różnych ras

U pacjentów pochodzących z Azji stwierdzano zwiększoną ekspozycję 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 dawek 30 mg i 40 mg jest przeciwwskazane u tych pacjentów.

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.

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 dawek 30 mg i 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 rytonawiru w połączeniu z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5). Gdy jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych, a jeżeli konieczne, rozważyć czasowe zaprzestanie leczenia rozuwastatyną. W sytuacjach, gdy stosowanie tych produktów leczniczych równocześnie z rozuwastatyną jest niemożliwe do uniknięcia, należy uważnie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia skojarzonego oraz rozważyć zmianę dawkowania rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Rozuwastatyna jest przeciwwskazana:

- 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 aktywności którejkolwiek z nich powyżej górnej granicy normy (GGN),
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min),
- u pacjentów z miopatią,
- u pacjentów jednocześnie leczonych cyklosporyną,
- u pacjentek w ciąży, w okresie karmienia piersią i u pacjentek w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży.

Stosowanie dawek 30 mg i 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnikami predysponującymi do występowania miopatii lub rhabdomyolizy. Należą do nich:

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie na nerki

U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny, zwłaszcza dawką 40 mg, stwierdzano 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). Po wprowadzeniu produktu na rynek obserwowano częstsze występowanie poważnych zaburzeń czynności nerek w przypadku stosowania dawki 40 mg. U pacjentów leczonych dawkami 30 mg i 40 mg należy rozważyć kontrolę czynności nerek podczas rutynowej kontroli.

Działanie na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych wszystkimi dawkami rozuwastatyny, zwłaszcza dawkami powyżej 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii oraz rzadko rhabdomyolizy. W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano występowanie rhabdomyolizy podczas stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA w skojarzeniu z ezetymibem. Z uwagi na możliwość wystąpienia interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 4.5), należy zachować ostrożność podczas stosowania tej kombinacji leków.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, po wprowadzeniu produktu na rynek obserwowano częstsze występowanie rhabdomyolizy związanej z przyjmowaniem rozuwastatyny podczas stosowania dawki 40 mg.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Nie należy badać aktywności kinazy kreatynowej (CK) po wyczerpanym wysiłku fizycznym lub kiedy występują inne możliwe przyczyny zwiększenia aktywności CK, co może prowadzić do nieprawidłowej interpretacji wyniku badania. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność kinazy kreatynowej była znacznie zwiększona (>5xGGN), należy po 5-7 dniach wykonać badanie kontrolne. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli w powtórzonym badaniu CK>5xGGN.

Przed rozpoczęciem leczenia

Rozuwastatynę, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia miopatii i (lub) rhabdomyolizy. 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 leków z grupy fibratów,
- nadużywanie alkoholu,
- wiek >70 lat,
- sytuacje w których może dojść do zwiększenia stężenia produktu leczniczego we krwi (patrz punkty 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 pacjenta. Jeśli u pacjenta w badaniu wykonanym przed leczeniem stwierdza się znacznie zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej ($>5xGGN$), 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 ($>5xGGN$) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują dolegliwości podczas codziennych czynności (nawet wtedy, gdy $CK \leq 5xGGN$), należy przerwać leczenie. Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie produktu leczniczego Rosuvastatin Teva lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce, przy jednoczesnie prowadzonej obserwacji pacjenta. Jeśli u pacjenta nie występują objawy kliniczne, nie jest konieczna rutynowa kontrola aktywności kinazy kreatynowej. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki martwiczej miopatii o podłożu immunologicznym (IMNM - *immuno zależna miopatia martwicza*) występujące podczas przyjmowania lub po zakończeniu przyjmowania statyn, w tym rozuwastatyny. 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 u małej grupy pacjentów nie zawierają dowodów zwiększonego działania rozuwastatyny na mięśnie szkieletowe jeśli była ona stosowana z innymi lekami. Jednakże u pacjentów leczonych jednocześnie innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA, pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, lekami przeciwwgrzybiczymi 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 niacyny i rozuwastatyny. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny w dawkach 30 mg i 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 objawy mogące świadczyć o ostrej, ciężkiej miopatii, lub w sytuacji usposabiającej do wystąpienia wtórnej niewydolności nerek na skutek rabdomiolizy (np. sepsa, niedociśnienie, rozległy zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, wewnątrzwydzielnicze i elektrolitowe lub niekontrolowane drgawki).

Wpływ na czynność wątroby

Rozuwastatyna, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, 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 jest 3-krotnie większa niż górna granica normy.

Ilość poważnych incydentów wątrobowych (głównie podwyższonego poziomu aminotransferaz) zgłaszanych po dopuszczeniu produktu leczniczego 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 z Azji w porównaniu z rasą kaukaską (patrz punkt 4.2, punkt 4.3 i punkt 5.2).

Inhibitory proteazy

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

Kwas fusydowy

Produktu Rosuvastatin Teva nie należy przyjmować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo, ani w ciągu 7 dni od zaprzestania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego jest niezbędne, podawanie statyn należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny zgłaszano przypadki rhabdomiolizy (w tym również przypadki śmiertelne) (patrz punkt 4.5). Należy poinformować pacjenta, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów osłabienia mięśni, bólu i tkliwości niezwłocznie zasięgnął porady lekarza.

Leczenie statynami może być ponownie rozpoczęte siedem dni po przyjęciu ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych przypadkach, gdy konieczne jest długotrwałe układowe stosowanie kwasu fusydowego, na przykład, w leczeniu ciężkich zakażeń, potrzebę jednoczesnego stosowania produktu Rosuvastatin Teva z kwasem fusydowym należy rozważać indywidualnie i pod ścisłą kontrolą lekarza.

Nietolerancja laktozy

Produkt ten 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

Zgłaszane były pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc związanej ze stosowaniem niektórych statyn, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, bezproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utratę masy ciała oraz gorączkę). Jeśli podejrzewa się, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, należy przerwać leczenie statynami.

Cukrzyca

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

W przeprowadzonych badaniach JUPITER, całkowita częstość zgłaszanych przypadków występowania cukrzycy wyniosła 2,8% u pacjentów przyjmujących rozuwastatynę oraz 2,3% u pacjentów przyjmujących placebo, u większości pacjentów z cukrzycą stężenie glukozy na czczo wynosiło od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Dzieci i młodzież

Badania, określające liniowy wzrost (wysokość), masę ciała, wskaźnik BMI (*ang.* body mass index) oraz drugorzędowe cechy dojrzewania płciowego określone w skali Tannera u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat przyjmujących rozuwastatynę, ograniczają się do 2 lat. Po dwóch latach stosowania leczenia w ramach badań klinicznych, nie wykryto wpływu na wzrost, masę ciała, indeks BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 5.1).

W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży przyjmującej rozuwastatynę przez 52 tygodnie, wzrost aktywności kinazy kreatyniny $> 10 \times$ GGN (górną granicę normy) i objawy mięśniowe następujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowano częściej niż w toku badań klinicznych u osób dorosłych (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ równoległe stosowanych produktów na rozuwastatynę

Inhibitory białek transportujących: Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportujących, w tym dla wątrobowego transportera wychytującego OATP1B1 oraz dla transportera wpływu BCRP. Równoległe podawanie rozuwastatyny z produktami leczniczymi, które są inhibitorami tych białek transportujących może skutkować zwiększeniem stężenia rozuwastatyny w osoczu oraz zwiększeniem ryzyka rozwoju miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 4.5 Tabela 1).

Cyklosporyna: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i cyklosporyny powoduje około 7-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) rozuwastatyny w porównaniu z powierzchnią pola stwierdzaną u zdrowych ochotników (patrz Tabela 1). Rozuwastatyna jest przeciwwskazana u pacjentów przyjmujących równocześnie cyklosporynę (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływa na stężenie cyklosporyny.

Inhibitory proteaz: Chociaż dokładny mechanizm interakcji nie jest znany, jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i inhibitorów proteaz znacząco zwiększa ekspozycję na rozuwastatynę (patrz Tabela 1). Na przykład, w przeprowadzonym badaniu farmakokinetycznym jednoczesne zastosowanie u zdrowych ochotników rozuwastatyny w dawce 10 mg oraz produktu złożonego zawierającego dwa inhibitory proteaz (300 mg atazanawiru i 100 mg rytonawiru), powodowało odpowiednio około trzykrotne i siedmiokrotne zwiększenie AUC i C_{max} dla rozuwastatyny. Równoczesne stosowanie rozuwastatyny oraz niektórych kombinacji inhibitorów proteaz można rozważyć po uważnym przeanalizowaniu zmian dawkowania rozuwastatyny z uwzględnieniem spodziewanego zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 4.5 Tabela 1).

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 przeprowadzonych specyficznych badaniach interakcji nie wykazano farmakokinetycznych interakcji z fenofibratem, jednakże można się spodziewać wystąpienia interakcji farmakodynamicznych. Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz gemfibrozylu, fenofibratu lub innych leków z grupy fibratów w dawce zmniejszającej stężenie lipidów (1 g na dobę lub większej) oraz niacyny (kwasu nikotynowego) zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii, prawdopodobnie dlatego, że leki te same mogą powodować miopatię. Jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów i rozuwastatyny w dawkach 30 mg i 40 mg jest przeciwwskazane (patrz punkt 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 powodowało 1,2-krotne zwiększenie AUC dla rozuwastatyny u pacjentów z hipercholesterolemią (patrz Tabela 1). Jednakże,

nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej pomiędzy rozuwastatyną a ezetymibem skutkującej wystąpieniem działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

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 w przypadku rozuwastatyny zmniejszenie powierzchni pola pod krzywą AUC_(0-t) o 20% i stężenia maksymalnego (C_{max}) o 30%. Ta interakcja może być spowodowana zwiększeniem motoryki przewodu pokarmowego po zastosowaniu erytromycyny.

Kwas fusydowy: Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone gdy podawany ogólnoustrojowo kwas fusydowy jest stosowany jednocześnie ze statynami. Mechanizm tej interakcji (niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny czy farmakokinetyczny, czy zarówno farmakodynamiczny, jak i farmakokinetyczny) nie jest jeszcze znany. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym kilku zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących to skojarzenie leków.

Jeśli podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie lowastatyną należy przerwać na cały okres przyjmowania kwasu fusydowego. Patrz także punkt 4.4.

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. Z tego względu interakcje międzylekowe wynikające z metabolizmu przy udziale cytochromu P450 nie są spodziewane. 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 ustroju na rozuwastatynę, dawki rozuwastatyny powinny zostać dostosowane. Należy rozpocząć od dawki 5 mg rozuwastatyny 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 20 mg rozuwastatyny z gemfibrozylem (zwiększenie 1,9-krotne) oraz dawka 10 mg rozuwastatyny przy jednoczesnym podawaniu atazanawiru/rytonawiru (zwiększenie 3,1-krotne).

Tabela 1. Wpływ równoległe 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/dobę do 200 mg dwa razy/dobę, przez 6 miesięcy	10 mg raz/dobę, przez 10 dni	7,1-krotne ↑
Regorafenib 160 mg, raz na dobę, 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	3,8- krotne ↑
Atazanawir 300 mg / rytonawir 100 mg raz/dobę, przez 8 dni	10 mg, dawka pojedyncza	3,1- krotne ↑
Symeprewir 150 mg raz/dobę, przez	10 mg, dawka pojedyncza	2,8- krotne ↑

7 dni		
Welpataswir 100 mg raz na dobę	10 mg, dawka pojedyncza	2,7- krotne ↑
Ombitaswir 25 mg / parytaprewir 150 mg / rytonawir 100 mg raz na dobę / dazabuwir 400 mg dwa razy na dobę, 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	2,6- krotne ↑
Grazoprewir 200 mg / elbaswir 50 mg raz na dobę, 11 dni	5 mg, dawka pojedyncza	2,3- krotne ↑
Glekaprewir 400 mg / pibrentaswir 120 mg raz na dobę, 7 dni	5 mg, dawka pojedyncza, przez 7 dni	2,2- krotne ↑
Lopinawir 400 mg / rytonawir 100 mg dwa razy/dobę, przez 17 dni	20 mg raz/dobę, przez 7 dni	2,1- krotne ↑
Klopidogrel 300 mg dawka nasycająca, następnie 75 mg po 24 godzinach	20 mg, dawka pojedyncza	2-krotne ↑
Gemfibrozyl 600 mg dwa razy/dobę, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	1,9- krotne ↑
Eltrombopag 75 mg raz/dobę, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,6- krotne ↑
Darunawir 600 mg / rytonawir 100 mg dwa razy/dobę, przez 7 dni	10 mg raz/dobę, przez 7 dni	1,5- krotne ↑
Typranawir 500 mg / rytonawir 200 mg dwa razy/dobę, przez 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4- krotne ↑
Dronedaron 400 mg dwa razy/dobę	Niedostępny	1,4- krotne ↑
Itrakonazol 200 mg raz/dobę, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4- krotne ↑**
Ezetymib 10 mg raz/dobę, przez 14 dni	10 mg, raz/dobę, przez 14 dni	1,2- krotne ↑**
Fosamprenawir 700 mg / rytonawir 100 mg dwa razy/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/dobę, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	↔
Fenofibrat 67 mg trzy razy/dobę, przez 7 dni	10 mg, przez 7 dni	↔
Ryfampicyna 450 mg raz/dobę, przez 7 dni	20 mg, dawka pojedyncza	↔
Ketokonazol 200 mg dwa razy/dobę, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	↔
Flukonazol 200 mg raz/dobę, przez 11 dni	80 mg, dawka pojedyncza	↔
Erytromycyna 500 mg cztery razy/dobę, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	20% ↓
Baicalin 50 mg trzy razy/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 względna 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.

OD = raz/dobę, BID = dwa razy/dobę, TID = trzy razy/dobę, QID = cztery razy/dobę

Wpływ rozuwastatyny na równolegle stosowane produkty lecznicze

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). Zmniejszenie dawki rozuwastatyny lub zaprzestanie jej podawania może powodować zmniejszenie INR. W takich przypadkach należy odpowiednio kontrolować INR.

Doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza (HTZ): Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) etynyloestradiolu i norgestrelu odpowiednio o 26% i 34%. Należy to uwzględnić podczas ustalania dawki środka antykoncepcyjnego. Brak jest jakichkolwiek danych farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i hormonalnej terapii zastępczej, dlatego nie można wykluczyć występowania podobnego działania, jak podczas jednoczesnego stosowania ze środkami antykoncepcyjnymi. Leki te były stosowane jednocześnie i dobrze tolerowane przez wiele pacjentek biorących udział w badaniach klinicznych.

Inne produkty lecznicze:

Digoksyna: na podstawie przeprowadzonych odpowiednich badań dotyczących interakcji można przypuszczać, że nie występują klinicznie istotne interakcje z digoksyną.

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 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 kobiet w ciąży. Wyniki badań wykonanych na zwierzętach dostarczają ograniczonych dowodów toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli podczas leczenia tym produktem pacjentka zajdzie w ciążę, należy niezwłocznie przerwać leczenie.

Rozuwastatyna jest wydzielana z mlekiem karmiących samic szczura. Nie ma danych dotyczących wydzielania z mlekiem kobiet karmiących (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu rozuwastatyny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże na podstawie właściwości farmakodynamicznych można sądzić, że rozuwastatyna nie powinna wywierać takiego wpływu. Należy wziąć pod uwagę, że w czasie leczenia mogą rzadko wystąpić zawroty głowy, co może mieć

wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane związane ze stosowaniem rozuwastatyny są na ogół łagodne i przemijające. Mniej niż 4% pacjentów leczonych rozuwastatyną, biorących udział w kontrolowanych badaniach klinicznych, musiało zakończyć udział w badaniu ze względu na wystąpienie działań niepożądanych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela zawiera profil działań niepożądanych rozuwastatyny opracowany na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych oraz licznych danych otrzymanych po wprowadzeniu leku do obrotu. Wymienione działania niepożądane uporządkowano na podstawie częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów.

Częstość 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 ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Wykaz działań niepożądanych opracowany na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nie znana
<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 Zanik 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>			Zwiększone stężenie aminotransferaz wątrobowych	Żółtaczką Zapalenie wątroby	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka Pokrzywka			Zespół Stevensa- Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Mialgia		Miopatia (w tym zapalenie mięśni) Rabdomioliza	Artralgia	Immunoza- leżna miopatia martwicza Zaburzenia czynności ścięgien, niekiedy z powikłania- mi w wyniku zerwania
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Krwiomocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia				Obrzęk
¹ Częstość występowania będzie zależna od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m ² , zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie)					

Wydaje się, że tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania działań niepożądanych zależy od dawki.

Działanie na nerki: U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, stwierdzonej testem paskowym. Podczas leczenia dawkami 10 lub 20 mg u mniej niż 1% pacjentów i u 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg stwierdzano występowanie białka w moczu od „brak” lub „śladowe” do „++” lub więcej w teście paskowym. Po zastosowaniu dawki 20 mg stwierdzano występowanie białka w moczu od „brak” lub „śladowe” do „+” nieznacznie częściej. W większości przypadków proteinuria zmniejsza się lub przemija podczas leczenia. Przegląd danych z badań klinicznych oraz dotychczasowe dane po wprowadzeniu do obrotu nie wskazują, aby proteinuria miała związek z wystąpieniem ostrej lub postępującej choroby nerek.

Zaobserwowano występowanie hematurii u pacjentów leczonych rozuwastatyną, natomiast badania kliniczne wykazały, że częstość jej występowania jest mała.

Działanie na mięśnie szkieletowe: U pacjentów leczonych rozuwastatyną, szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii (w tym zapalenia mięśni) oraz rzadko rabdomiolizy z lub bez 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 ($>5 \times \text{GGN}$) należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.4).

Działanie 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 seksualne
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc, szczególnie podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4)

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

Dzieci i młodzież:

Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej > 10 x GGN (górną granicą normy) 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
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania leku. Jeżeli to nastąpi, należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające, w razie potrzeby zastosować pomocnicze zabiegi pierwszej pomocy. Konieczne jest monitorowanie czynności wątroby oraz aktywności CK. Hemodializa nie jest w tym przypadku skutecznym sposobem leczenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu 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 zmniejsza stężenie frakcji LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji HDL-cholesterolu. Rozuwastatyna powoduje także zmniejszenie stężenia lipoproteiny ApoB, frakcji nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i zwiększa stężenie lipoproteiny ApoA-I (patrz tabela 3). Rozuwastatyna zmniejsza również współczynniki LDL-C/HDL-C, całkowitego 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	Cholesterol całkowity	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 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, a 90% pełnej 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, występowania chorób dodatkowych, takich jak cukrzyca, rodzinna hipercholesterolemia.

Dane z badań klinicznych fazy III zawierają dowody skuteczności rozuwastatyny w leczeniu większości pacjentów z hipercholesterolemią typu IIa i IIb (średnie podstawowe stężenie LDL-C około 4,8 mmol/l) zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Arteriosklerozy (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 rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią, podawano od 20 do 80 mg rozuwastatyny, zwiększając dawkę w sposób wymuszony. Stosowanie każdej dawki powodowało korzystne działanie na stężenie lipidów oraz osiągnięcie przez pacjenta celu terapii. Po zwiększeniu dawki dobowej do 40 mg (w ciągu 12 tygodni leczenia) stwierdzono zmniejszenie stężenia LDL-C o 53%. Cel terapii zgodny z zaleceniami EAS dla stężenia LDL-C (<3 mmol/l) 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 do 40 mg. W ogólnej populacji stężenie LDL-C zmniejszyło się średnio o 22%.

Z badań klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów wynika, że podawanie rozuwastatyny jednocześnie z fenofibratem zwiększa skuteczność zmniejszania stężenia triglicerydów oraz że stosowanie jednocześnie z niacyną zwiększa stężenie HDL-C (patrz punkt 4.4).

W wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (METEOR), 984 pacjentów w wieku od 45 do 70 lat z małym ryzykiem choroby wieńcowej serca (zdefiniowanych jako wskaźnik ryzyka Framingham <10% w ciągu 10 lat), ze średnią wartością LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), lecz z podkliniczną miażdżycą tętnic (zdiagnozowanej za pomocą badania grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej ściany tętnicy szyjnej, ang. *Carotid Intima Media Thickness – CIMT*) zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej przez 2 lata rozuwastatynę w dawce 40 mg raz na dobę lub placebo. Rozuwastatyna znacząco spowolniła współczynnik progresji maksymalnego CIMT dla 12 miejsc w tętnicy szyjnej w porównaniu do placebo o -0,0145 mm/rok [95% przedział ufności – 0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Zmiana w stosunku do wartości początkowych wynosiła -0,0014 mm/rok (-0,12%/rok [statystycznie nieistotne]) dla rozuwastatyny, w porównaniu do progresji o +0,0131 mm/rok (1,12%/rok [p<0,0001]) dla placebo. Jak do tej pory nie zademonstrowano bezpośredniego związku pomiędzy zmniejszeniem wartości CIMT a zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Populacja biorąca udział w badaniu METEOR należy do grupy małego ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej serca i nie

reprezentuje docelowej populacji dla rozuwastatyny stosowanej w dawce 40 mg. Dawka 40 mg powinna być przepisywana jedynie pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.2).

W badaniu Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) (Uzasadnienie zastosowania statyn w pierwszorzędowej prewencji: badanie interwencyjne oceniające działanie rozuwastatyny.) oceniano wpływ rozuwastatyny na częstość występowania poważnych incydentów miażdżycopochodnych u 17802 mężczyzn (50 lat) i kobiet (60 lat).

Uczestników badania przydzielono losowo do grup przyjmujących placebo (n=8901) lub rozuwastatynę w dawce 20 mg raz na dobę (n=8901) i poddano obserwacji w okresie średnio 2 lat.

Stężenie cholesterolu LDL w grupie pacjentów przyjmujących rozuwastatynę było zmniejszone o 45% ($p < 0,001$) w porównaniu z grupą placebo.

W przypadku analizy post hoc podgrupy wysokiego ryzyka, obejmującej pacjentów z początkową punktacją $>20\%$ w skali ryzyka Framingham (1558 pacjentów), stwierdzono znaczące zmniejszenie dotyczące występowania kombinacji punktów końcowych (zgon w wyniku incydentu sercowo-naczyniowego, udar mózgu i zawał serca) ($p=0,028$) u pacjentów przyjmujących rozuwastatynę, w porównaniu z grupą placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyrażonego w postaci odsetka zdarzeń na 1000 pacjento-lat wynosiło 8,8. Całkowita śmiertelność w grupie wysokiego ryzyka pozostawała niezmienną ($p=0,193$). W przypadku analizy post hoc podgrupy wysokiego ryzyka (łącznie 9302 pacjentów) z początkową wartością ryzyka SCORE wynoszącą 5% (z ekstrapolacją umożliwiającą włączenie pacjentów w wieku >65 lat), stwierdzono znaczące zmniejszenie występowania kombinacji punktów końcowych (zgon w wyniku incydentu sercowo-naczyniowego, udar mózgu i zawał serca) ($p=0,0003$) w grupie przyjmującej rozuwastatynę, w porównaniu z grupą placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyrażonego w postaci odsetka zdarzeń na 1000 pacjento-lat wynosiło 5,1. Całkowita śmiertelność w grupie wysokiego ryzyka pozostawała niezmienną ($p=0,076$).

W badaniu JUPITER, 6,6% pacjentów przyjmujących rozuwastatynę oraz 6,2% z grupy placebo przerwało stosowanie leków ze względu na działania niepożądane. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącym do przerwania leczenia były: mialgia (0,3% rozuwastatyna, 0,2% placebo), ból brzucha (0,03% rozuwastatyna, 0,02% placebo) i wysypka (0,02% rozuwastatyna, 0,03% placebo). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi z większą lub równą częstością w porównaniu z placebo były: zakażenie układu moczowego (8,7% rozuwastatyna, 8,6% placebo), zapalenie nosogardzieli (7,6% rozuwastatyna, 7,2% placebo), ból pleców (7,6% rozuwastatyna, 6,9% placebo) oraz mialgia (7,6% rozuwastatyna, 6,6% placebo).

Populacja pediatryczna

W randomizowanym, wielośrodkowym badaniu z zastosowaniem placebo i podwójnie ślepej próby, trwającym 12 tygodni (n=176; 97 chłopców i 79 dziewcząt), po którym następowała 40-tygodniowa (n=173; 96 chłopców i 77 dziewcząt) faza otwarta, podczas której dostosowywano dawkę, pacjenci w wieku 10-17 lat (fazy II-V w skali Tannera, dziewczęta, przynajmniej rok po pierwszej miesiączce) z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią otrzymywali rozuwastatynę w dawce 5, 10 lub 20 mg na dobę lub placebo przez 12 tygodni, a następnie wszyscy uczestnicy badania przyjmowali rozuwastatynę codziennie przez 40 tygodni. W momencie rozpoczęcia badania, ok. 30% pacjentów było w wieku 10-13 lat, a ok. 17%, 18%, 40%, i 25% było odpowiednio w II, III, IV i V fazie dojrzałości w skali Tannera.

Stężenie LDL-C uległo zmniejszeniu o 38,3%, 44,6% i 50,0% po zastosowaniu rozuwastatyny w dawce odpowiednio 5, 10 i 20 mg, w porównaniu z 0,7% w grupie placebo.

W momencie zakończenia 40-tygodniowej fazy otwartej, podczas której dostosowywano dawkę do uzyskania pożądanego efektu, przy dawce maksymalnej 20 mg raz na dobę, u 70 spośród 173 pacjentów (40,5%) uzyskano docelowe stężenie LDL-C mniejsze niż 2,8 mmol/l.

Po 52 tygodniach leczenia nie stwierdzono wpływu na wzrost, wagę, BMI lub dojrzewanie płciowe (patrz punkt 4.4). Badanie to (n=176) nie służyło do porównania rzadkich działań niepożądanych produktu leczniczego.

Rozuwastatynę badano również w ramach 2-letniego otwartego badania klinicznego, przeprowadzonego u 198 dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w wieku od 6 do 17 lat (88 chłopców oraz 110 dziewcząt, stadium rozwojowe <II-V wg skali Tannera). U wszystkich pacjentów dawka początkowa wynosiła 5 mg rozuwastatyny jeden raz na dobę. U pacjentów w wieku od 6 do 9 lat (n=64) dozwolone było zwiększenie dawki maksymalnie do 10 mg jeden raz na dobę, a u pacjentów w wieku od 10 do 17 lat (n=134) maksymalnie do 20 mg jeden raz na dobę.

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Po podaniu doustnym rozuwastatyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po około 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 (około 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 CYP2C9, w mniejszym stopniu, izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi wykrytymi metabolitami są N-demetylowane i laktonowe pochodne. Metabolit N-demetylowany jest około 50% mniej aktywny niż rozuwastatyna, a metabolit w postaci laktonu uważa się za nieaktywny klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności reduktazy HGM-CoA.

Eliminacja: Około 90% rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmięnionej z kałem (zarówno dawka wchłonięta, jak i niewchłonięta), natomiast pozostała część jest wydalana z moczem. Około 5%

jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 19 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zwiększa się, gdy podaje się większe dawki. Średni klirens osoczowy wynosi około 50 l/h (współczynnik odchylenia 21,7%). Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wychwytywanie rozuwastatyny przez komórki wątroby odbywa się przez OATP-C - związek transportowy w błonie komórki wątroby. Jest to ważny związek w procesie eliminacji rozuwastatyny w wątrobie.

Liniowość: 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 istotnego klinicznie wpływu wieku i płci dorosłych pacjentów na właściwości farmakokinetyczne rozuwastatyny. Ekspozycja u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wydaje się być podobna lub mniejsza niż obserwowana u dorosłych pacjentów z dyslipidemią (patrz poniżej „Dzieci i młodzież”).

Rasa: U pacjentów pochodzących z Azji (Japończyków, Chińczyków, Filipińczyków, Wietnamczyków i Koreańczyków) stwierdzono około 2-krotne zwiększenie wartości mediany powierzchni pola pod krzywą (AUC) i stężenia maksymalnego (C_{max}) w porównaniu z rasą kaukaską; u pacjentów pochodzenia azjatycko-indyjskiego występowało około 1,3-krotne zwiększenie wartości mediany AUC i C_{max} . Badania farmakokinetyczne u populacji kaukaskiej i czarnej nie wykazały różnic istotnych klinicznie.

Zaburzenia czynności nerek: W badaniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wpływają na stężenie rozuwastatyny lub N-demetylowanego metabolitu w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CrCl < 30$ ml/min) stwierdzono 3-krotne zwiększenie stężenia preparatu i 9-krotne zwiększenie stężenia N-demetylowanego metabolitu 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: W badaniu 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 leku Rosuvastatin Teva.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności, możliwego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie prowadzono szczegółowych badań nad wpływem na hERG. Działania niepożądane nie obserwowane w badaniach klinicznych, jednak stwierdzone 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

Laktoza jednowodna

Krospowidon (Typ B)

Hydroksypropyloceluloza

Sodu wodorowęglan

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza 6 Cp

Tytanu dwutlenek (E171)

Triacetyna

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry:

3 lata.

Butelki HDPE:

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Butelki HDPE:

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

28, 30, 56, 90, 98, 100 tabletek powlekanych

Blistry PVC/PVDC-Aluminium.
28, 30, 56, 90, 98, 100 tabletek powlekanych

Butelka HDPE z zakrętką z PP zawierająca żel krzemionkowy, środek pochłaniający wilgoć zawierająca 30, 100 tabletek powlekanych

Butelka HDPE z zakrętką z PP/ zakrętką z PP z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci z oddzielnym pojemnikiem zawierającym żel krzemionkowy zawierająca: 30, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenia: 23346, 23347

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2016-07-28

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

październik 2018 r.