

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 5 mg rozuwastatyny (*Rosuvastatinum*) (w postaci soli wapniowej).  
Każda tabletkę zawiera 10 mg rozuwastatyny (*Rosuvastatinum*) (w postaci soli wapniowej).  
Każda tabletkę zawiera 20 mg rozuwastatyny (*Rosuvastatinum*) (w postaci soli wapniowej).  
Każda tabletkę zawiera 40 mg rozuwastatyny (*Rosuvastatinum*) (w postaci soli wapniowej).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę 5 mg zawiera 32,15 mg laktozy jednowodnej.  
Każda tabletkę 10 mg zawiera 64,30 mg laktozy jednowodnej.  
Każda tabletkę 20 mg zawiera 128,60 mg laktozy jednowodnej.  
Każda tabletkę 40 mg zawiera 257,21 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

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

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

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

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

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### **Leczenie hipercholesterolemii**

Ivirosina jest wskazany u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, w tym heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej) lub mieszanej dyslipidemii (typu IIb) jako leczenie uzupełniające do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające.

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

### **Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym**

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

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

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

### **Leczenie hipercholesterolemii**

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

### **Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym**

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

### **Dzieci**

Stosowanie produktu u dzieci powinno być prowadzone przez specjalistę.

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

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

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

### Dzieci w wieku poniżej 10 lat

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

rodziną. Dlatego też produkt leczniczy Ivirosina nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

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

#### **Pacjenci z niewydolnością nerek**

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

#### **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby**

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

#### **Rasa**

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

#### **Pacjenci z czynnikami ryzyka występowania miopatii**

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

#### Sposób podawania

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie produktu leczniczego Ivirosina jest przeciwwskazane:

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

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

- umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min),

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

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych większymi dawkami rozuwastatyny, zwłaszcza dawką 40 mg, stwierdzano przemijające lub sporadyczne występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywanej testem paskowym. Nie wykazano, aby występowanie proteinurii poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych dotyczących nerek po wprowadzeniu leku do obrotu jest większa po dawce 40 mg. U pacjentów leczonych dawką 40 mg należy rozważyć ocenę czynności nerek podczas rutynowej kontroli.

##### Wpływ na mięśnie

U pacjentów leczonych rozuwastatyną, a zwłaszcza dawkami >20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię oraz rzadko rabdomiolizę. W bardzo rzadkich przypadkach po zastosowaniu jednocześnie ezetymibu i inhibitora reduktazy HMG-CoA obserwowano rabdomiolizę. Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (patrz punkt 4.5) i należy zachować ostrożność, jeśli te leki są stosowane łącznie. Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA częstość występowania rabdomiolizy zgłaszanej po wprowadzeniu leku do obrotu jest większa po dawce 40 mg.

##### *Pomiar aktywności kinazy kreatynowej*

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

##### *Przed rozpoczęciem leczenia*

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

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

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

rozpoczynać terapii.

#### *W trakcie leczenia*

Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie powiadomił lekarza, jeśli wystąpią niewyjaśnione bóle mięśni, osłabienie siły mięśniowej lub skurcze mięśni, szczególnie, jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy wykonać badanie aktywności kinazy kreatynowej. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacząco zwiększona ( $>5 \times$  GGN) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują dolegliwości podczas codziennych czynności (nawet wtedy, gdy  $CK \leq 5 \times$  GGN), należy przerwać leczenie. Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie rozuwastatyny lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce i pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą. Jeśli u pacjenta nie występują objawy kliniczne, nie jest konieczna rutynowa kontrola aktywności kinazy kreatynowej.

Dane z badań klinicznych prowadzonych w małej grupie pacjentów nie zawierają dowodów zwiększonego działania rozuwastatyny na mięśnie szkieletowe podczas stosowania z innymi produktami leczniczymi. Jednakże u pacjentów leczonych jednocześnie innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA i pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, lekami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli, inhibitorami proteazy oraz antybiotykami makrolidowymi stwierdzano zwiększenie częstości występowania zapalenia mięśni i miopatii. Gemfibrozyl stosowany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i rozuwastatyny. Należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze zmiany stężenia lipidów i ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków z grupy fibratów lub kwasu nikotynowego i rozuwastatyny. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny w dawce 40 mg oraz leków z grupy fibratów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5 i punkt 4.8).

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

#### Wpływ na czynność wątroby

Podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, rozuwastatyna powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub 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 rozuwastatyny, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy jest ponad 3-krotnie większa niż górna granica normy. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony wątroby (głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych) po wprowadzeniu leku do obrotu, jest większa po dawce 40 mg.

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

#### Rasa

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

#### Inhibitory proteazy

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami proteazy (patrz punkt 4.5).

#### Nietolerancja laktozy

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

#### Śródmiąższowa choroba płuc

W rzadkich przypadkach, przy leczeniu statynami, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia,

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

#### Cukrzyca

Niektóre dane sugerują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia hiperglikemii (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z lokalnymi 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

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

W badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży przyjmującej rozuwastatynę przez 52 tygodnie, zwiększenie aktywności kinazy kreatyniny >10 x GGN (górną granicę normy) i objawy mięśniowe następujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowane były częściej w porównaniu do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących osób dorosłych (patrz punkt 4.8).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

**Cyklosporyna:** Podczas jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i cyklosporyny wystąpiło około 7-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) rozuwastatyny w porównaniu z obserwacjami u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

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

**Ezetymib:** Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i ezetymibu nie wpływa na AUC ani C<sub>max</sub> żadnego z tych leków. Jednak nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej pomiędzy rozuwastatyną i ezetymibem i wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

**Gemfibrozyl i inne leki zmniejszające stężenie lipidów:** Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powoduje 2-krotne zwiększenie maksymalnego stężenia rozuwastatyny (C<sub>max</sub>) oraz powierzchni pola pod krzywą (AUC) (patrz punkt 4.4).

W oparciu o wyniki z przeprowadzonych specyficznych badań interakcji nie należy się spodziewać

wystąpienia istotnych farmakokinetycznych interakcji z fenofibratem, jednak mogą wystąpić interakcje farmakodynamiczne.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz gemfibrozylu, fenofibratu lub innych leków z grupy fibratów oraz niacyny (kwasu nikotynowego) w dawce obniżającej stężenie lipidów (1 g na dobę lub większej) zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii, prawdopodobnie dlatego, że te leki same mogą powodować miopatię. Jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów i rozuwastatyny w dawce 40 mg jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i punkt 4.4). U tych pacjentów należy rozpocząć leczenie od dawki 5 mg.

**Inhibitory proteazy:** Chociaż dokładny mechanizm tej interakcji nie jest znany, jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i inhibitorów proteazy znacząco zwiększa ekspozycję na rozuwastatynę. W przeprowadzonym badaniu farmakokinetyki jednoczesne zastosowanie u zdrowych ochotników rozuwastatyny w dawce 20 mg i dwóch inhibitorów proteazy stosowanych łącznie (400 mg lopinawiru i 100 mg rytonawiru), powodowało w stanie stacjonarnym około dwukrotne zwiększenie  $AUC_{(0-24)}$  i pięciokrotne zwiększenie  $C_{max}$  dla rozuwastatyny. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania rozuwastatyny u pacjentów z HIV leczonych inhibitorami proteazy (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 zmniejszenie powierzchni pola pod krzywą  $AUC_{(0-t)}$  rozuwastatyny o 20% i stężenia maksymalnego ( $C_{max}$ ) rozuwastatyny o 30%. Ta interakcja może być spowodowana zwiększeniem motoryki przewodu pokarmowego po zastosowaniu erytromycyny.

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

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

**Enzymy układu cytochromu P450:** Z badań *in vivo* oraz *in vitro* wynika, że rozuwastatyna nie ma działania hamującego lub pobudzającego izoenzymy układu cytochromu P450. Ponadto enzymy te mają słabe powinowactwo do rozuwastatyny. Nie stwierdzono występowania klinicznie istotnych interakcji z flukonazolem (inhibitor CYP 2C9 i CYP 3A4) ani ketokonazolem (inhibitor CYP 2A6 i CYP 3A4). Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny z itrakonazolem (inhibitor CYP 3A4) powodowało zwiększenie powierzchni pola pod krzywą ( $AUC$ ) rozuwastatyny o 28%. To niewielkie zwiększenie nie ma znaczenia w praktyce klinicznej. Dlatego nie są spodziewane interakcje wynikające z wpływu na metabolizm zależny od układu enzymatycznego cytochromu P450.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie rozuwastatyny w ciąży i w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży. Ze względu na to, że cholesterol oraz inne produkty jego przemiany są niezbędne do prawidłowego rozwoju płodu,

spodziewane ryzyko stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA przewyższa korzyści wynikające z leczenia kobiety w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli podczas leczenia tym produktem pacjentka zajdzie w ciążę należy niezwłocznie przerwać leczenie.

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

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

#### 4.8 Działania niepożądane

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych.

W oparciu o dane z badań klinicznych i rozległe doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu, w tabeli poniżej podano profil działań niepożądanych dla rozuwastatyny. Poniższe działania niepożądane sklasyfikowano według częstości występowania oraz układów i narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją:

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );

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

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

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

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

Tabela 1. Działania niepożądane w oparciu o dane z badań klinicznych doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy		
Zaburzenia endokrynologiczne	Cukrzyca <sup>1</sup>				
Zaburzenia psychiczne					Depresja
Zaburzenia układu	Bóle głowy			Polineuropatia	Zaburzenia



nerwowego	Zawroty głowy			Utrata pamięci	snu (w tym bezsenność i koszmary senne)
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>					Kaszel Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia Nudności Bóle brzucha		Zapalenie trzustki		Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych	Żółtaczką Zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka Pokrzywka			Zespół Stevensa–Johnsona.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni		Miopatia (w tym zapalenie mięśni oka) Rabdomioliza	Artralgia	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Hematuria	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie				Obrzęki
<sup>1</sup> Częstość występowania zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI $>30$ kg/m <sup>2</sup> , zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).					

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

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

klinicznych wskazują, że jej częstość jest mała.

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

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

**Poniższe działania niepożądane były obserwowane podczas stosowania niektórych statyn:**

- Zaburzenia seksualne.
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w trakcie długotrwałego stosowania (patrz punkt 4.4)
- Zaburzenia ścięgien, czasem powikłane zerwaniem ścięgna.

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

**Dzieci:** zwiększenie stężenia kinazy kreatyniny  $>10 \times \text{GGN}$  (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  
e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

## **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, proste; inhibitory reduktazy

HMG-CoA;  
kod ATC: C10A A07

#### **Mechanizm działania:**

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

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

#### **Działanie farmakodynamiczne:**

Rozuwastatyna obniża stężenie zwiększonej frakcji LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji HDL-cholesterolu. Obniża także ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i zwiększa ApoA-I (patrz tabela 2). Rozuwastatyna zmniejsza również stosunek LDL-C/HDL-C, całkowity C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

#### **Tabela 2.**

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

Dawka	N	LDL-C	Całkowity-C	HDL-C	TG	NonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

#### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

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

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

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

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

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

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

W badaniu: Justification for the Use of Statins In Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), wpływ rozuwastatyny na występowanie dużych zdarzeń związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi o charakterze miażdżycowym został oceniony u 17802 mężczyzn ( $\geq 50$  lat) i kobiet ( $\geq 60$  lat). Uczestnicy badania byli losowo przypisani do grupy stosującej placebo ( $n=8901$ ) i grupy stosującej rozuwastatynę w dawce 20 mg raz na dobę ( $n=8901$ ) a średni czas trwania badania wynosił 2 lata.

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

Analiza „post-hoc” podgrupy wysokiego ryzyka złożonej z osób z wyjściowym współczynnikiem ryzyka według skali Framingham  $> 20\%$  (1558 pacjentów) wykazała statystycznie znaczącą redukcję ( $p = 0,028$ ) złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego dla rozuwastatyny w porównaniu z placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (ARR) na 1000 pacjento-lat wyniosło 8,8. Całkowita śmiertelność pozostała niezmienną w tej grupie pacjentów dużego ryzyka ( $p=0,193$ ). Analiza „post-hoc” w podgrupie dużego ryzyka (9302 pacjentów) z wyjściową wartością ryzyka wg SCORE  $\geq 5\%$  (ekstrapolowana dla pacjentów powyżej 65 lat) wykazała statystycznie znaczące ( $p=0,0003$ ) zmniejszenie złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego dla rozuwastatyny w porównaniu z placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyniosło 5,1 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność pozostała niezmienną w tej grupie pacjentów wysokiego ryzyka ( $p=0,076$ ).

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

### **Populacja pediatryczna**

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

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

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

Po 52 tygodniach badań nie stwierdzono wpływu na wzrost, masę ciała, indeks BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 4.4). Doświadczenie wynikające z badań klinicznych dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży jest ograniczone a długoterminowy wpływ rozuwastatyny (>1 roku) na dojrzewanie płciowe jest nie znany. Badanie to (n=176) nie służyło do porównania rzadkich działań niepożądanych produktu leczniczego.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

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

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

**Eliminacja:** Około 90% rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem (zarówno dawka wchłonięta, jak i niewchłonięta) a 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 komórek wątroby. Jest to ważny związek w procesie eliminacji rozuwastatyny w wątrobie.

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

### **Specjalne grupy pacjentów**

**Wiek i płeć:** Nie stwierdzono klinicznie istotnej zależności właściwości farmakokinetycznych rozuwastatyny od wieku i płci. Właściwości farmakokinetyczne rozuwastatyny u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną były zbliżone do tych obserwowanych u dorosłych ochotników (patrz poniżej „Dzieci i młodzież”).

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

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

**Zaburzenia czynności wątroby:** U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o różnym nasileniu 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.

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

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności, możliwego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie prowadzono szczegółowych badań nad wpływem na hERG. Działania niepożądane nieobserwowane w badaniach klinicznych, ale stwierdzane u zwierząt przy ekspozycji zbliżonej do uzyskiwanej ekspozycji klinicznej to: w badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych zmiany histopatologiczne w wątrobie, prawdopodobnie spowodowane działaniem farmakologicznym rozuwastatyny obserwowane u myszy, szczurów oraz w mniejszym stopniu ze zmianami w pęcherzyku żółciowym u psów; zmiany te nie występowały u małp. Dodatkowo po podaniu większych dawek obserwowano działanie uszkadzające jądra u małp i psów. U szczurów obserwowano toksyczny wpływ na rozrodczość, w tym zmniejszenie wielkości, masy i przeżycia nowonarodzonych szczurów po podaniu dawek toksycznych dla matki, kiedy ekspozycja ustrojowa była kilkakrotnie większa niż po podaniu dawki leczniczej.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)  
Krospowidon (typ A)  
Wapnia wodorofosforan dwuwodny  
Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian

Otoczka (w tabletkach 5 mg) (*Opadry II White 33G28435*):

Hypromeloza 2910  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Laktoza jednowodna  
Makrogol 3350  
Triacetyna

Otoczka (w tabl. 10 mg, 20 mg, 40 mg) (*Opadry II Pink 33G240007*):

Hypromeloza 2910  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Laktoza jednowodna  
Makrogol 3350  
Triacetyna  
Koszenila (E120)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium lub Aluminium/Aluminium: 20, 28, 30 lub 60 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

BIOTON S.A.  
ul. Starościńska 5  
02-516 Warszawa

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

Ivirosina, 5 mg                      Pozwolenie nr: 21253

Ivirosina, 10 mg                      Pozwolenie nr: 21254

Ivirosina, 20 mg                      Pozwolenie nr: 21255

Ivirosina, 40 mg                      Pozwolenie nr: 21256

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.06.2013

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

Grudzień 2014