

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rossta, 10 mg, tabletki powlekane  
Rossta, 20 mg, tabletki powlekane  
Rossta, 40 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rossta, 10 mg, tabletki powlekane: Każda tabletki zawiera 10,40 mg rozuwastatyny wapniowej, co odpowiada 10 mg rozuwastatyny;  
Rossta, 20 mg, tabletki powlekane: Każda tabletki zawiera 20,80 mg rozuwastatyny wapniowej, co odpowiada 20 mg rozuwastatyny;  
Rossta, 40 mg, tabletki powlekane: Każda tabletki zawiera 41,60 mg rozuwastatyny wapniowej, co odpowiada 40 mg rozuwastatyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana 10 mg zawiera 98,50 mg laktozy jednowodnej, 0,057 mg czerwieni Allura AC, lak aluminiowy (E129), 0,0495 mg żółcieni pomarańczowej FCF, lak aluminiowy (E110) i 0,1 mg lecytyny sojowej (patrz pkt 4.4).

Każda tabletki powlekana 20 mg zawiera 186,60 mg laktozy jednowodnej, 0,114 mg czerwieni Allura AC, lak aluminiowy (E129), 0,099 mg żółcieni pomarańczowej FCF, lak aluminiowy (E110) i 0,2 mg lecytyny sojowej (patrz pkt 4.4).

Każda tabletki powlekana 40 mg zawiera 181,05 mg laktozy jednowodnej, 0,114 mg czerwieni Allura AC, lak aluminiowy (E129), 0,099 mg żółcieni pomarańczowej FCF, lak aluminiowy (E110) i 0,2 mg lecytyny sojowej (patrz pkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz pkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Rossta, 10 mg, tabletki powlekane są różowe z napisem „10” po jednej stronie, okrągłe, podwójnie wypukłe o średnicy 7,10 mm ( $\pm 0,5$  mm).

Rossta, 20 mg, tabletki powlekane są różowe z napisem „20” po jednej stronie, okrągłe, podwójnie wypukłe o średnicy 9,10 mm ( $\pm 0,5$  mm).

Rossta, 40 mg, tabletki powlekane są różowe z napisem „40” po jednej stronie, owalne, podwójnie wypukłe o wymiarach 11,70 mm ( $\pm 0,5$  mm) długości i 7,10 mm ( $\pm 0,5$  mm) szerokości.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Leczenie hipercholesterolemii

U dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 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 nieodpowiednie.

### **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. Produkt leczniczy Rossta należy stosować w dawce pojedynczej, o dowolnej porze dnia, z posiłkiem lub bez.

### **Dawkowanie**

#### Leczenie hipercholestrolemii

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 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 40 mg było prowadzone pod kontrolą specjalisty.

#### Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

W badaniach dotyczących zapobieganiu schorzeniom serca i układu krążenia stosowano dawkę 20 mg (patrz pkt. 5.1).

#### Dzieci i młodzież

Leczenie dzieci i młodzieży powinno być prowadzone przez lekarza specjalistę.

#### Dzieci i młodzież w wieku 10-17 lat (chłopcy: faza II i wyższa wg skali Tannera, dziewczęta, u których pierwsza menstruacja wystąpiła przynajmniej rok wcześniej)

Dla dzieci i młodzieży z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią, zwykle zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę.

Dostosowanie dawki powinno być prowadzone stopniowo w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta na leczenie według rekomendacji leczenia pediatrycznego (patrz punkt 4.4).

Przed rozpoczęciem leczenia dzieci i młodzież powinny stosować standardową dietę obniżającą poziom cholesterolu, którą należy kontynuować podczas leczenia rozuwastatyną.

Brak badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dawki większej niż 20 mg w tej grupie wiekowej pacjentów. Dawka 40 mg nie jest przeznaczona do stosowania u dzieci.

#### Dzieci w wieku poniżej 10 lat

Doświadczenie ze stosowaniem produktu u dzieci w wieku poniżej 10 lat jest ograniczone do niewielkiej liczby pacjentów (w wieku od 8 do 10 lat) z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią. Dlatego nie zaleca się stosowania rozuwastatyny u dzieci poniżej 10 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 produktu leczniczego w zależności od wieku pacjenta.

### Dawkowanie u pacjentów z upośledzoną 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 dawki 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie rozuwastatyny w jakiegokolwiek dawce jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3 i 5.2).

### Dawkowanie u pacjentów z upośledzoną 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).

### Rasa

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

### Dawkowanie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii wynosi 5 mg (patrz punkt 4.4). Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u niektórych pacjentów z tej grupy (patrz punkt 4.3).

### Sposób podawania

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

## **4.3 Przeciwwskazania**

Rozuwastatyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów z nadwrażliwością na rozuwastatynę, lecytynę sojową lub jakąkolwiek z substancji pomocniczych, wymienionych 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 produktu leczniczego 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,
- 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**

##### Wpływ 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 dawką 40 mg należy rozważyć kontrolę czynności nerek podczas rutynowej kontroli.

##### Wpływ 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 rhabdomiolizy. W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano występowanie rhabdomiolizy 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 rhabdomiolizy związanej z przyjmowaniem rozuwastatyny podczas stosowania dawki 40 mg.

##### Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Nie należy badać aktywności kinazy kreatynowej (CK) po wytężonym 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) rhabdomiolizy. 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 preparatu we krwi (patrz punkt 5.2)
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

U tej grupy 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 ( $>5 \times \text{GGN}$ ) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują dolegliwości podczas codziennych czynności (nawet wtedy, gdy  $\text{CK} \leq 5 \times \text{GGN}$ ), należy przerwać leczenie. Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie produktu leczniczego Rossta lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce, przy jednocześnie 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 - *immunosależna miopatia martwicza*). Klinicznie IMNM charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej w surowicy, które utrzymują się pomimo zaprzestania leczenia rozuwastatyną. Dodatkowo może być konieczne wykonanie badań neuromięśniowych i serologicznych. Leczenie środkami immunosupresyjnymi może być wymagane.

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 dawce 40 mg oraz leków z grupy fibratów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5 i 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, 4.3 i 5.2).

### Inhibitory proteazy

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami proteazy nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

### 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/m<sup>2</sup>, 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 10 do 17 lat przyjmujących rozuwastatynę, ograniczają się do 1 roku. W badaniu po 52 tygodniu leczenia nie odnotowano wpływu na wzrost, masę ciała, wskaźnik BMI czy dojrzewanie płciowe (patrz punkt 5.1). Badania kliniczne u dzieci i młodzieży są ograniczone a wpływ długoterminowego stosowania rozuwastatyny (dłużej niż 1 rok) na dojrzewanie nie są znane. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży otrzymujących rozuwastatynę przez 52 tygodnie, zaobserwowano większy wzrost aktywności kinazy kreatynowej CK (> 10xULN) oraz bóle mięśni po ćwiczeniach lub wysiłku fizycznym niż odnotowano w badaniach klinicznych pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8).

### Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy.

### Lecytyna sojowa (E322)

Ten produkt leczniczy zawiera lecytynę sojową. Jeśli pacjent jest uczulony na orzeszki ziemne lub soję, nie powinien przyjmować tego produktu leczniczego (patrz pkt. 4.3).

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

### Cyklosporyna

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i cyklosporyny powoduje około 7-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) rozuwastatyny w porównaniu z powierzchnią pola stwierdzoną 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). Zmniejszenie dawki rozuwastatyny lub zaprzestanie jej podawania może powodować zmniejszenie INR. W takich przypadkach należy odpowiednio kontrolować INR.

### Ezetymib

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i ezetymibu nie spowodowało zwiększenia AUC lub C<sub>max</sub> dla żadnego z tych leków. Jednakże, nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej pomiędzy rozuwastatyną a ezetymibem skutkującej wystąpieniem 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 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 albo niacyny (kwasu nikotynowego w dawce zmniejszającej stężenie lipidów (1 g na dobę lub większej) zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii, prawdopodobnie dlatego, że leki te same mogą powodować miopatię. Jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów i rozuwastatyny w dawce 40 mg jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.4). U tych pacjentów należy rozpocząć leczenie od dawki 5 mg.

### Inhibitory proteazy

Chociaż dokładny mechanizm interakcji nie jest znany, jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i inhibitorów proteazy znacząco zwiększa ekspozycję na rozuwastatynę. W przeprowadzonym badaniu farmakokinetycznym jednoczesne zastosowanie u zdrowych ochotników rozuwastatyny w dawce 20 mg oraz produktu złożonego zawierającego dwa inhibitory proteazy (400 mg lopinawiru i 100 mg rytonawiru), powodowało odpowiednio około trzykrotne i pięciokrotne zwiększenie AUC i C<sub>max</sub> dla rozuwastatyny. Z tego względu stosowanie rozuwastatyny u pacjentów z HIV otrzymujących inhibitory proteazy nie jest zalecane (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<sub>(0-t)</sub> o 20% i stężenia maksymalnego (C<sub>max</sub>) o 30%. Ta interakcja może być spowodowana zwiększeniem motoryki przewodu pokarmowego po zastosowaniu erytromycyny.

### Doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza (HTZ)

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) etynyloestradolu 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

Na podstawie przeprowadzonych specyficznych badań nad interakcjami można przypuszczać, że nie występuje klinicznie istotna interakcja 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 itrakonazolu (inhibitor CYP 3A4) i rozuwastatyny skutkowało 28% wzrostem AUC rozuwastatyny. Ten niewielki wzrost uznano za nieistotny klinicznie. Z tego względu nie są spodziewane interakcje lekowe wynikające z metabolizmu pośredniczonego przez cytochrom P450.

Tabela 1.

Wpływ jednoczesnego podawania produktów leczniczych na stopień narażenia na rozuwastatynę (AUC; w kolejności malejącego oddziaływania) na podstawie danych z opublikowanych badań klinicznych.

<i>Dawkowanie leku wykazującego interakcję</i>	<i>Dawkowanie rozuwastatyny</i>	<i>Zmiana AUC rozuwastatyny*</i>
<b><u>Regorafenib 160 mg, raz na dobe, 14 dni</u></b>	<b><u>5 mg, dawka pojedyncza</u></b>	<b><u>3,8-krotne (↑)</u></b>
<b><u>Welpataswir 100 mg raz na dobe</u></b>	<b><u>10 mg, dawka pojedyncza</u></b>	<b><u>2,7-krotne (↑)</u></b>
<b><u>Ombitaswir 25 mg / parytaprewir 150 mg / rytonawir 100 mg raz na dobe / dazabuwir 400 mg dwa razy na dobe, 14 dni</u></b>	<b><u>5 mg, dawka pojedyncza</u></b>	<b><u>2,6-krotne (↑)</u></b>
<b><u>Grazoprewir 200 mg / elbaswir 50 mg raz na dobe, 11 dni</u></b>	<b><u>10 mg, dawka pojedyn</u></b>	<b><u>2,3-krotne (↑)</u></b>
<b><u>Glekaprewir 400 mg / pibrentaswir 120 mg raz na dobe, 7 dni</u></b>	<b><u>5 mg raz na dobe, 7 dni</u></b>	<b><u>2,2-krotne (↑)</u></b>

\* Dane podane jako zmiana x-krotnie przedstawiają prosty stosunek między podawaniem jednocześnie a rozuwastatyną. Dane podane jako % zmiana stanowią % różnicy w stosunku do samej rosuwastatyny. Zwiększenie jest oznaczone jako “↑”, bez zmian jako “↔”, zmniejszenie jako “↓”.

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

Stosowanie rozuwastatyny w ciąży i okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

##### Ciąża

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 produktem leczniczym Rossta pacjentka zajdzie w ciążę, należy niezwłocznie przerwać leczenie.

##### Karmienie piersią

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

##### Wpływ na płodność

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

#### 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 produkt leczniczy Rossta nie powinien wywierać takiego wpływu. Prowadząc pojazd lub obsługując maszynę należy wziąć pod uwagę, że w czasie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy.

#### 4.8 Działania niepożądane



Jak każdy lek, produkt leczniczy Rossta może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

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.

Częstość działań niepożądanych określono następująco:  
często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); nieznana (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasa układów i narządów zgodnie z klasyfikacją MedDRA</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Rzadkie	Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	Częste	Cukrzyca <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Częste	Bóle głowy, zawroty głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Częste	Zaparcia, nudności, bóle brzucha
	Rzadkie	Zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Częste	Mialgia
	Rzadkie	Miopatia (w tym, zapalenie mięśni) i rabdomioliza
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Bardzo rzadkie	Ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Częste	Astenia

<sup>1</sup> Częstość występowania będzie zależna od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, 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, stwierdzanej 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 (>5xGGN) 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.

#### **Po wprowadzeniu do obrotu**

Jednocześnie z wyżej opisanymi niepożądanymi reakcjami, w badaniach po wprowadzeniu do obrotu rozuwastatyny opisane są następujące działania niepożądane związane z leczeniem rozuwastatyną:

<b>Klasa układów i narządów zgodnie z klasyfikacją MedDRA</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Częstość nieznana	Kaszel, Duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Częstość nieznana	Biegunka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Rzadko	Podwyższenie aminotransferaz wątrobowych
	Bardzo rzadko	Żółtaczka, Zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego</i>	Bardzo rzadko	Bóle stawów
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bardzo rzadko	Polineuropatia, utrata pamięci
<i>Zaburzenia nerek</i>	Bardzo rzadko	Hematuria
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Częstość nieznana	Obrzęk

*W przypadku stosowania niektórych statyn odnotowano następujące działania niepożądane:*

- Depresja
- Zaburzenia snu, w tym bezsenność i koszmary senne
- Zaburzenia seksualne
- Wyjątkowe przypadki występowania śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4)
- Zaburzenia ścięgien, niekiedy skomplikowane zerwaniem
- Odnotowane przypadki występowania rabdomiolizy, ciężkich zaburzeń czynności nerek i ciężkich zaburzeń czynności wątroby (głównie zwiększonego stężenia aminotransferaz wątrobowych) są częstsze po zastosowaniu dawki 40 mg.

#### **Dzieci i młodzież**

W 52-tygodniowym badaniu klinicznym u dzieci i młodzieży zaobserwowano, większy niż u dorosłych, wzrost aktywności kinazy kreatynowej CK (> 10xULN) oraz bóle mięśni po ćwiczeniach

lub zwiększonej aktywności fizycznej (patrz punkt 4.4). Pod innymi względami, profil bezpieczeństwa rozuwastatyny był podobny u dzieci i młodzieży jak u dorosłych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

### **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 mewanionianu, 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 1). Rozuwastatyna zmniejsza również współczynniki LDL-C/HDL-C, całkowitego C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

**Tabela 1 - 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	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**

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 Infima 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 prowadzącymi 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). Doświadczenie kliniczne u dzieci i młodzieży jest ograniczone, a długotrwały wpływ rozuwastatyny ( $> 1$  roku) na dojrzewanie nie jest 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 po około 5 godzinach. Bezwzględna biodostępność wynosi około 20%.

### Dystrybucja

Rozuwastatyna jest w znacznym stopniu wychwytywana przez wątrobę, główne miejsce powstawania 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 HMG-CoA.

#### Eliminacja

Około 90% rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmienionej 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 klinicznie istotnej zależności właściwości farmakokinetycznych rozuwastatyny od wieku i płci u dorosłych pacjentów. Farmakokinetyka rozuwastatyny u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną były podobne jak u dorosłych ochotników (patrz „Populacja pediatryczna” poniżej).

#### Rasa

U pacjentów pochodzących z Azji (Japończyków, Chińczyków, Filipińczyków, Wietnameczyków 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.

#### Niewydolność 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.

#### Niewydolność 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.

#### Populacja pediatryczna

Parametry farmakokinetyczne u pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w wieku 10-17 lat nie zostały do końca określone. W niewielkim badaniu farmakokinetycznym, w którym 18 pacjentom pediatrycznym podawano rozuwastatynę w tabletkach, wykazano, że ekspozycja u pacjentów pediatrycznych jest porównywalna z ekspozycją u dorosłych pacjentów. Dodatkowo rezultaty wskazują, że nie należy się spodziewać różnic w zależności od zastosowanej dawki.

### 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 wykonano specjalnych testów określających wpływ na kanały hERG.

Działania niepożądane nie obserwowane w badaniach klinicznych, ale obserwowane u zwierząt eksponowanych na dawki zbliżone do stężenia dawek leczniczych były następujące: w badaniach toksyczności podczas podawania dawki wielokrotnej zmiany histopatologiczne dotyczące wątroby, wynikające z efektu farmakologicznego rozuwastatyny, obserwowano u myszy, szczurów i w mniejszym stopniu w woreczkach żółciowych psów. Nie obserwowano ich u małp. Dodatkowo obserwowano toksyczny wpływ na jądra u małp i u psów przy stosowaniu wyższych dawek. W badaniach toksycznego wpływu na rozród wykonanych na szczurach obserwowano działanie uszkadzające płód polegające na zmniejszeniu wielkości, masy i przeżywalności nowonarodzonych szczurów. Działanie to było obserwowane 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,  
Sodu węglan bezwodny,  
Krospowidon (Type A),  
Magnezu stearynian

#### Otoczka: Opadry AMB 80W240013 Pink:

Alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk  
Lecytyna sojowa (E322)  
Guma ksantan  
Żółcień pomarańczowa FCF, lak aluminiowy (E110)  
Czerwień Allura AC, lak aluminiowy (E129)  
Indygotyna, lak aluminiowy (E129)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

3 lata.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.  
Przechowywać blister w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
Wielkości opakowań: 28 lub 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

Swyssi AG  
14 Lyoner Strasse, 60528 Frankfurt am Main,  
Germany  
Tel. +49 69 66554 162  
Email: [info@swyssi.com](mailto:info@swyssi.com)

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

Rossta 10 mg: 22503  
Rossta 20 mg: 22504  
Rossta 40 mg: 22505

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.06.2015

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

Listopad, 2018