CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 mg: Każda tabletka zawiera rozuwastatynę wapniową odpowiadającą 5 mg rozuwastatyny.
10 mg: Każda tabletka zawiera rozuwastatynę wapniową odpowiadającą 10 mg rozuwastatyny.
20 mg: Każda tabletka zawiera rozuwastatynę wapniową odpowiadającą 20 mg rozuwastatyny.
40 mg: Każda tabletka zawiera rozuwastatynę wapniową odpowiadającą 40 mg rozuwastatyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
5 mg i 10 mg: każda tabletka zawiera około 1,2 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).
20 mg i 40 mg: każda tabletka zawiera około 2,4 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

5 mg: Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane, o średnicy 7 mm i grubości 4 mm (w przybliżeniu), z wytłoczonym napisem „R5” na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

10 mg: Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane, o średnicy 7 mm i grubości 4 mm (w przybliżeniu), z wytłoczonym napisem „R10” na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

20 mg: Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane, o średnicy 9 mm i grubości 5 mm (w przybliżeniu), z wytłoczonym napisem „R20” na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

40 mg: Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane, o długości 12 mm, szerokości 7 mm i grubości 5 mm (w przybliżeniu), z wytłoczonym napisem „R” na jednej stronie i „40” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie hipercholesterolemii
Pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat lub starszych (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) - wspomagająco z dietą, gdy stosowanie diety i innych niefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie wagi ciała) jest niewystarczające.

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 6 lat i starsze z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią – wspomagająco do diety i innych sposobów leczenia powodujących zmniejszenie stężenia lipidów (np. afereza LDL) lub, jeśli te sposoby leczenia są nieskuteczne.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym
Zapobieganie poważnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże (patrz punkt 5.1), wspomagająco wraz z działaniami mającymi na celu zmniejszenie innych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien stosować standardową dietę mającą na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu; stosowanie diety powinno być kontynuowane w trakcie leczenia. Dawkę należy ustalać indywidualnie, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami zależnie od celu terapii oraz reakcji pacjenta na leczenie.

Produkt leczniczy Rosuvastatin MSN może być przyjmowany o każdej porze dnia, niezależnie od posiłków.

Leczenie hipercholesterolemii
Zalecana dawka początkowa to 5 lub 10 mg, doustnie, raz na dobę, zarówno u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni innymi lekami z grupy statyn, jak również u pacjentów leczonych innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. W trakcie ustalania dawki początkowej należy wziąć pod uwagę stężenie cholesterolu u każdego pacjenta i czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, jak również ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz poniżej). Jeśli jest to konieczne, po 4 tygodniach leczenia można zwiększyć dawkę (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 do dawki maksymalnej 40 mg, można rozważyć jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (w szczególności u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią), u których nie uzyskano spodziewanego celu terapii po zastosowaniu dawki 20 mg oraz pozostających pod regularną kontrolą lekarską (patrz punkt 4.4). Zaleca się, aby wprowadzanie dawki 40 mg odbywało się pod kontrolą lekarza specjalisty.

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

Dzieci i młodzież
Stosowanie produktu leczniczego u dzieci i młodzieży powinno być prowadzone tylko przez lekarza specjalistę.

<u>Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat (faza II-V wg skali Tannera).</u>

<u>Heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia.</u>
U dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zwykle stosowana dawka początkowa to 5 mg na dobę.

- U dzieci w wieku od 6 do 9 lat z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią zwykły zakres dawek wynosi 5-10 mg doustnie raz na dobę. Bezpieczeństwo i skuteczność dawek większych niż 10 mg nie były badane w tej populacji.

- U dzieci w wieku od 10 do 17 lat z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią zwykły zakres dawek wynosi 5-20 mg doustnie raz na dobę. Bezpieczeństwo i skuteczność dawek

większych niż 20 mg nie były badane w tej populacji.

Zwiększanie dawki powinno odbywać się na podstawie indywidualnej reakcji i tolerancji leczenia dzieci i młodzieży, zgodnie z zaleceniami i rekomendacjami dotyczącymi leczenia dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną u dzieci i młodzieży należy zastosować standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu; stosowanie diety powinno być kontynuowane podczas leczenia rozuwastatyną.

Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia
U dzieci w wieku od 6 do 17 lat z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią zalecana maksymalna dawka wynosi 20 mg raz na dobę.

Zaleca się stosowanie początkowej dawki od 5 do 10 mg raz na dobę w zależności od wieku, masy ciała i wcześniej stosowanych statyn. Zwiększanie dawki do maksymalnej dawki 20 mg raz na dobę powinno być prowadzone zgodnie z indywidualną reakcją i tolerancją na lek u dzieci i młodzieży, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4). U dzieci i młodzieży należy zastosować standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną; dieta ta powinna być kontynuowana podczas leczenia rozuwastatyną.

Dane dotyczące stosowania dawek innych niż 20 mg w tej populacji są ograniczone.

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

Dzieci w wieku poniżej 6 lat
Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania rozuwastatyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Produkt leczniczy Rosuvastatin MSN nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku
Zalecana dawka początkowa u pacjentów w wieku powyżej 70 lat wynosi 5 mg (patrz punkt 4.4). Nie ma konieczności zmiany dawki ze względu na wiek pacjentów.

Pacjenci z niewydolnością nerek
Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z niewielkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 mL/min) wynosi 5 mg. Stosowanie dawek 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie produktu leczniczego Rosuvastatin MSN w jakiejkolwiek dawce jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci z niewydolnością 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. Rozuwastatyna jest przeciwwskazana u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Rasa
U pacjentów rasy azjatyckiej obserwowano 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 dawek 40 mg jest przeciwwskazane.

Polimorfizm genetyczny
Wykazano, że genotypy SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC i ABCG2 (BCRP) c.421AA są powiązane ze zwiększoną ekspozycją na rozuwastatynę. U pacjentów, u których wiadomo, że mają genotyp c.521CC

lub c.421AA, zaleca się połowę zwykle zalecanej dawki i maksymalną dawkę raz na dobę wynoszącą 20 mg tabletek rozuwastatyny (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

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

Terapia skojarzona
Rozuwastatyna jest substratem różnych białek transportujących (na przykład OATP1B1 i BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rabdomiolizy) zwiększa się, gdy rozuwastatynę podaje się jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu w wyniku interakcji z tymi białkami transportowymi (np. cyklosporyna, tikagrelor i niektóre inhibitory proteazy, w tym połączenia rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków oraz, w razie konieczności, rozważyć czasowe przerwanie leczenia rozuwastatyną. W sytuacjach, gdy jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych z rozuwastatyną jest konieczne, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko jednoczesnego leczenia i dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Rozuwastatyna jest przeciwwskazana:
- u pacjentów z nadwrażliwością na rozuwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy oraz wszelkie zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy przekraczające 3-krotność górnej granicy normy (GGN),
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min),
- u pacjentów z miopatią,
- u pacjentów otrzymujących jednocześnie skojarzenie sofosbuwiru/welpataswiru/ woksylaprewiru (patrz punkt 4.5).
- u pacjentów jednocześnie leczonych cyklosporyną,
- w okresie ciąży, 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 rabdomiolizy. Należą do nich:
- umiarkowana niewydolność 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 produktu leczniczego w osoczu,
- rasa azjatycka,
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

(Patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

<u>Wpływ na nerki</u>
U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny, zwłaszcza dawką 40 mg, stwierdzano w większości przypadków sporadyczne lub przemijające występowanie białkomoczu, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywanego testem paskowym. Nie stwierdzono, aby występowanie

białkomoczu poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). Odsetek zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych ze strony nerek po wprowadzeniu leku do obrotu był wyższy u pacjentów przyjmujących lek w dawce 40 mg. U pacjentów leczonych dawką 40 mg należy rozważyć kontrolę czynności nerek podczas rutynowych wizyt lekarskich.

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 rabdomiolizy. Zgłaszano bardzo rzadko przypadki rabdomiolizy przy jednoczesnym stosowaniu ezetymibu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA. W przypadku jednoczesnego stosowania obu leków nie można wykluczyć występowania interakcji farmakodynamicznej (patrz punkt 4.5) i należy zachować ostrożność. Podobnie jak w przypadku pozostałych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, odsetek zgłaszanych przypadków rabdomiolizy, związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Rosuvastatin MSN po wprowadzeniu leku do obrotu był większy w przypadku pacjentów przyjmujących lek w dawce 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 (> 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. Należą do nich:
- niewydolność 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 powyżej 70 lat,
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia produktu leczniczego w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2),
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

U tych 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 (> 5 x GGN), nie należy rozpoczynać leczenia.

W trakcie leczenia
Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie powiadomił lekarza, jeśli wystąpią niewyjaśnione bóle mięśni, osłabienie siły mięśniowej lub skurcze mięśni, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy wykonać badanie aktywności kinazy kreatynowej. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacząco zwiększona (> 5 x GGN) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują dolegliwości podczas codziennych czynności (nawet wtedy, gdy CK ≤ 5 x GGN), należy przerwać leczenie. Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie rozuwastatyny lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce. Jeśli u pacjenta nie występują objawy kliniczne, nie jest konieczna rutynowa kontrola aktywności kinazy kreatynowej. Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o martwiczej miopatii zależnej od układu immunologicznego (ang. *immune-mediated necrotising myopathy*, IMNM) podczas lub po leczeniu statynami, w tym rozuwastatyną. IMNM jest klinicznie scharakteryzowany przez proksymalne

osłabienie mięśni i podwyższony poziom kinazy kreatynowej w surowicy, które utrzymują się pomimo przerwania leczenia statyną.

W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenię de novo lub nasilają już występującą miastenię lub miastenię oczną (patrz punkt 4.8). Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Rosuvastatin MSN. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

Dane z badań klinicznych niewielkiej liczby pacjentów nie dostarczają dowodów zwiększonego wpływu rozuwastatyny na mięśnie szkieletowe, jeśli była ona stosowana z innymi lekami. Jednakże u pacjentów leczonych innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA, 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 z rozuwastatyną. Należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze zmiany stężenia lipidów i ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków z grupy fibratów lub niacyny z rozuwastatyną. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny w dawce 40 mg oraz leków z grupy fibratów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Nie wolno podawać rozuwastatyny jednocześnie z ogólnoustrojowymi postaciami kwasu fusydynowego lub w ciągu 7 dni po zakończeniu leczenia kwasem fusydynowym. U pacjentów, u których stosowanie ogólnoustrojowego kwasu fusydynowego jest konieczne, leczenie statyną należy przerwać w trakcie leczenia kwasem fusydynowym. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym niektóre przypadki śmiertelne) u pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydynowy i statyny (patrz punkt 4.5). Należy poinformować pacjenta, aby natychmiast skonsultował się z lekarzem, jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni. Terapia statynami może być ponownie wprowadzona 7 dni po ostatniej dawce kwasu fusydynowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy potrzeba zastosować ogólnoustrojowy kwas fusydynowy przez dłuższy okres czasu, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, konieczność jednoczesnego podawania rozuwastatyny i kwasu fusydynowego należy rozważać dla każdego pacjenta osobno i pod ścisłym nadzorem lekarza.

Nie należy stosować rozuwastatyny, jeśli u pacjenta występują objawy mogące świadczyć o ostrej, ciężkiej miopatii, lub w sytuacji predysponującej do wystąpienia wtórnej niewydolności nerek na skutek rabdomiolizy (np. posocznica, niedociśnienie, rozległy zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, wewnątrzwydzielnicze i elektrolitowe lub niekontrolowane drgawki).

Ciężkie skórne reakcje niepożądane
Podczas stosowania rozuwastatyny występowały ciężkie skórne działania niepożądane w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), mogące zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.8). Przepisując lek, należy poinformować pacjenta o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych oraz uważnie go obserwować w czasie leczenia. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazują na wystąpienie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Rosuvastatin MSN i rozważyć alternatywne leczenie. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja, taka jak SJS lub DRESS podczas stosowania leku Rosuvastatin MSN, nie należy nigdy ponownie stosować tego leku u tego pacjenta.

Wpływ na czynność wątroby
Rozuwastatyna, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) pacjentów, u których występuje choroba 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 3-krotnie większa niż górna granica normy. Odsetek zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych ze strony wątroby (głównie w postaci zwiększonej aktywności aminotransferaz) po wprowadzeniu leku do obrotu był wyższy u pacjentów przyjmujących lek w 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 rasy azjatyckiej w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitory proteazy
U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę jednocześnie z różnymi inhibitorami proteazy w skojarzeniu z rytonawirem obserwowano zwiększoną ogólnoustrojową ekspozycję na rozuwastatynę. Należy rozważyć zarówno obniżenie stężenia lipidów poprzez zastosowanie rozuwastatyny u pacjentów zakażonych HIV otrzymujących inhibitory proteazy, jak i zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu podczas rozpoczynania i zwiększania dawek rozuwastatyny u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy. Jednoczesne stosowanie z inhibitorami proteazy nie jest zalecane, chyba że dostosowano dawkę rozuwastatyny (patrz punkt 4.2 i 4.5).

Nietolerancja laktozy
Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Śródmiąższowe zapalenie płuc
Zgłaszane były pojedyncze przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc związanego ze stosowaniem niektórych statyn, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.8). Do objawów można zaliczyć duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała oraz gorączkę). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęło się śródmiąższowe zapalenie płuc, należy przerwać leczenie statynami.

Cukrzyca
Niektóre wyniki badań sugerują, że statyny jako grupa leków, zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów, z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię w stopniu powodującym konieczność odpowiedniej opieki diabetologicznej.
Ryzyko to jest jednak równoważone przez zmniejszenie ryzyka dla układu naczyniowego podczas stosowania statyn i dlatego nie powinno być ono powodem przerwania leczenia statynami. Pacjenci z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m^2, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) powinni być monitorowani pod względem klinicznym i biochemicznym zgodnie z wytycznymi.

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

Dzieci i młodzież
Ocena wzrostu, zwiększenia masy ciała, indeksu BMI (ang. *body mass index*) i dojrzałości drugorzędowych cech płciowych według skali Tannera u dzieci w wieku od 6 do 17 lat stosujących rozuwastatynę jest ograniczona do okresu 2 lat. Po dwuletnich badaniach nie stwierdzono wpływu na wzrost, wagę, BMI lub dojrzewanie płciowe (patrz punkt 5.1).

W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży przyjmującej rozuwastatynę przez 52 tygodnie,

zwiększenie aktywności kinazy kreatyniny wynosiło > 10 x GGN, a objawy mięśniowe następujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowane były częściej w porównaniu do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących osób dorosłych (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ jednoczesnego podawania produktów leczniczych na rozuwastatynę.

Inhibitory białka transporterowego
Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportujących, w tym transportera wątrobowego wychwytu OATP1B1 i transportera BCRP z wypływem. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny z produktami leczniczymi, które są inhibitorami tych białek transporterowych, może powodować zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i zwiększone ryzyko miopatii (patrz punkt 4.2, 4.4 i 4.5, Tabela 1).

Cyklosporyna
Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i cyklosporyny powoduje około 7-krotne zwiększenie pola powierzchni pod krzywą (AUC) rozuwastatyny w porównaniu z powierzchnią pola stwierdzaną u zdrowych ochotników (patrz Tabela 1). Stosowanie rozuwastatyny w połączeniu z cyklosporyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

Inhibitory proteazy
Mimo, że mechanizm interakcji nie jest znany, jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy może znacząco zwiększyć ekspozycję na rozuwastatynę (patrz Tabela 1). Badania farmakokinetyki u zdrowych ochotników, którym jednocześnie podawano 10 mg rozuwastatyny oraz lek złożony z dwóch inhibitorów proteazy (300 mg atazanawiru/100 mg rytonawiru) wykazały odpowiednio około trzykrotne oraz siedmiokrotne zwiększenie w stanie stacjonarnym AUC oraz C_{max} rozuwastatyny. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i niektórych kombinacji inhibitorów proteazy można rozważyć po dokładnym przeanalizowaniu dostosowania dawek rozuwastatyny w oparciu o oczekiwany wzrost ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5 oraz Tabela 1).

Tikagrelor
Tikagrelor wykazuje działanie inhibicyjne wobec transportera BCRP, co prowadzi do 2,6-krotnego wzrostu AUC rozuwastatyny i może zwiększać ryzyko wystąpienia miopatii. Należy starannie rozważyć korzyści wynikające z profilaktyki poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wynikających ze stosowania rozuwastatyny w kontekście potencjalnego ryzyka związanego z podwyższonym stężeniem rozuwastatyny w osoczu.

Gemfibrozyl i inne leki zmniejszające stężenie lipidów
Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powoduje 2-krotne zwiększenie C_{max} rozuwastatyny oraz 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 fibratów oraz niacyny (kwas nikotynowy) w dawce zmniejszającej stężenie lipidów (1 g na dobę lub większej) zwiększa ryzyko miopatii, prawdopodobnie dlatego, że leki te same mogą powodować miopatię. Jednoczesne stosowanie fibratów i rozuwastatyny w dawce 40 mg jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). U tych pacjentów należy rozpoczynać leczenie od dawki 5 mg.

Ezetymib
Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny w dawce 10 mg i ezetymibu w dawce 10 mg powodowało 1,2 krotny wzrost AUC rozuwastatyny u osób z hipercholesterolemią (Tabela 1). Jednakże podczas

jednoczesnego stosowania nie można wykluczyć działań niepożądanych wynikających z interakcji farmakodynamicznych (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 przyjęciu rozuwastatyny. Nie badano, jakie znaczenie kliniczne ma ta interakcja.

Erytromycyna
Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powoduje zmniejszenie AUC rozuwastatyny o 20% i jej stężenia maksymalnego (C_{max}) o 30%. Ta interakcja może być spowodowana zwiększeniem motoryki przewodu pokarmowego po zastosowaniu erytromycyny.

Enzymy cytochromu P450
Z badań *in vivo* oraz *in vitro* wynika, że rozuwastatyna nie działa hamująco lub pobudzająco na izoenzymy cytochromu P450. Ponadto enzymy te mają słabe powinowactwo do rozuwastatyny. Dlatego, nie należy oczekiwać interakcji leku wynikających z metabolizmu za pośrednictwem cytochromu P450. Nie stwierdzono występowania klinicznie istotnych interakcji pomiędzy rozuwastatyną i flukonazolem (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) lub ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz również Tabela 1):
Gdy konieczne jest jednoczesne stosowanie rozuwastatyny z innymi produktami leczniczymi zwiększającymi ekspozycję na rozuwastatynę, należy dostosować dawki rozuwastatyny. Dawkowanie należy rozpocząć 5 mg rozuwastatyny raz na dobę, jeśli spodziewany wzrost ekspozycji (AUC) jest około 2-krotny lub większy. Maksymalną dawkę dobową rozuwastatyny należy dostosować tak, aby oczekiwana ekspozycja na rozuwastatynę nie przekraczała dawki 40 mg rozuwastatyny przyjmowanej bez wchodzenia w interakcje z produktami leczniczymi, na przykład 20 mg rozuwastatyny z gemfibrozylem (1,9-krotny wzrost) i 10 mg rozuwastatyny ze skojarzonym atazanawirem/rytonawirem (3,1-krotny wzrost).

Jeśli obserwuje się, że produkt leczniczy zwiększa AUC rozuwastatyny mniej niż 2-krotnie, nie ma potrzeby zmniejszania dawki początkowej, ale należy zachować ostrożność, zwiększając dawkę rozuwastatyny powyżej 20 mg.

Tabela 1. Wpływ skojarzonych produktów leczniczych na ekspozycję na rozuwastatynę (AUC, w kolejności malejącego stopnia zwiększenia ekspozycji) z opublikowanych badań klinicznych

2-krotne lub większe niż 2-krotne zwiększenie wartości AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	**Schemat dawkowania rozuwastatyny**	**Zmiana AUC rozuwastatyny***
Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg-100 mg-100 mg) + woksylaprewir (100 mg) raz na dobę przez 15 dni	10 mg, pojedyncza dawka	7,4-krotny ↑
Cyklosporyna 75 mg BID do 200 mg BID, 6 miesięcy	10 mg OD, 10 dni	7,1-krotny ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dni	5 mg, pojedyncza dawka	5,2-krotny ↑
Regorafenib 160 mg OD, 14 dni	5 mg, pojedyncza dawka	3,8-krotny ↑
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg OD, 8 dni	10 mg, pojedyncza dawka	3,1-krotny ↑
Roksadustat 200 mg QOD	10 mg, pojedyncza dawka	2,9-krotny ↑
Welpataswir 100 mg OD	10 mg, pojedyncza dawka	2,7-krotny ↑
Momelotynib 200 mg OD, 6 dni	10 mg, pojedyncza dawka	2,7-krotny ↑
Tikagrelor 90 mg BID, 2 dni	10 mg, pojedyncza dawka	2,6-krotny ↑

Ombitaswir 25 mg/parytaprewir 150 mg/rytonawir 100 mg OD/dasabuwir 400 mg BID, 14 dni	5 mg, pojedyncza dawka	2,6-krotny ↑
Teryflunomid, Leflunomid	Brak danych	2,5-krotny ↑
Wadadustat 600 mg OD, 8 dni	20 mg, pojedyncza dawka	2,5-krotny ↑
Grazoprewir 200 mg/elbaswir 50 mg OD, 11 dni	10 mg, pojedyncza dawka	2,3-krotny ↑
Glekaprewir 400 mg/pibrentaswir 120 mg OD, 7 dni	5 mg OD, 7 dni	2,2-krotny ↑
Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg BID, 17 dni	20 mg OD, 7 dni	2,1-krotny ↑
Kampatynib 400 mg BID	10 mg, pojedyncza dawka	2,1-krotny ↑
Obciążenie klopidogrelem 300 mg, a następnie 75 mg w 24 godziny	20 mg, pojedyncza dawka	2-krotny ↑
Fostamatinib 100 mg BID	20 mg, pojedyncza dawka	2,0-krotny ↑
Tafamidis 61 mg BID w dniach 1 i 2, a następnie OD w dniach od 3 do 9	10 mg, pojedyncza dawka	2,0-krotny ↑
Mniej niż 2-krotne zwiększenie AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	**Schemat dawkowania rozuwastatyny**	**Zmiana AUC rozuwastatyny***
Febuksostat 120 mg OD	10 mg, pojedyncza dawka	1,9-krotny ↑
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	1,9-krotny ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,6-krotny ↑
Darunawir 600 mg/rytonawir 100 mg BID, 7 dni	10 mg OD, 7 dni	1,5-krotny ↑
Typranawir 500 mg/rytonawir 200 mg BID, 11 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,4-krotny ↑
Dronedaron 400 mg BID	Niedostępne	1,4-krotny ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,4-krotny ↑**
Ezetymib 10 mg OD, 14 dni	10 mg, OD, 14 dni	1,2-krotny ↑**
Zmniejszenie AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	**Schemat dawkowania rozuwastatyny**	**Zmiana AUC rozuwastatyny***
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	20% ↓
Bajkalina 50 mg TID, 14 dni	20 mg, pojedyncza dawka	47% ↓
* Dane podane jako x-krotna zmiana oznaczają prosty stosunek między ekspozycją na rozuwastatynę podczas równoczesnego stosowania z innymi lekami a ekspozycją podczas podawania samej tylko rozuwastatyny. Dane podane jako % zmiany stanowią % różnicy w stosunku do samej rozuwastatyny. Wzrost jest oznaczony jako „↑”, spadek jako „↓”. ** Przeprowadzono kilka badań interakcji przy różnych dawkach rozuwastatyny, tabela pokazuje najbardziej znaczący stosunek AUC = obszar pod krzywą; OD = raz na dobę; BID = dwa razy na dobę; TID = trzy razy na dobę; QID = cztery razy na dobę; QOD = co drugi dzień		

Następujące produkty lecznicze/skojarzenia produktów leczniczych nie miały klinicznie istotnego wpływu na stosunek AUC rozuwastatyny przy jednoczesnym podaniu:
Aleglitazar 0,3 mg dawkowanie przez 7 dni; Fenofibrat 67 mg dawkowanie przez 7 dni TID; Flukonazol 200 mg dawkowanie przez 11 dni OD; Fosamprenawir 700 mg/rytonawir 100 mg dawkowanie przez 8 dni BID; Ketokonazol 200 mg dawkowanie przez 7 dni BID; Ryfampicyna 450 mg dawkowanie przez 7 dni OD; Sylimaryna 140 mg dawkowanie przez 5 dni TID.

Wpływ rozuwastatyny na stosowane jednocześnie produkty lecznicze.

Antagoniści witaminy K
Tak jak w przypadku stosowania innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia lub zwiększenie dawki u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryn) może powodować zwiększenie międzynarodowego wskaźnika normalizowanego (INR). Zmniejszenie dawki rozuwastatyny lub

zaprzestanie jej podawania może powodować zmniejszenie INR. W takich przypadkach należy odpowiednio kontrolować INR.

Doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza (HTZ)
Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie AUC etynyloestradiolu i norgestrelu odpowiednio o 26 i 34%. Należy to uwzględnić podczas ustalania dawki środka antykoncepcyjnego. Brak 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. Jednakże leki te były stosowane jednocześnie i dobrze tolerowane przez wiele pacjentek biorących udział w badaniach klinicznych.

Inne leki:

Digoksyna
Na podstawie danych z przeprowadzonych odpowiednich badań nad interakcjami można przypuszczać, że nie występują klinicznie istotne interakcje z digoksyną.

Kwas fusydynowy
Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji rozuwastatyny z kwasem fusydynowym. Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone przez jednoczesne podawanie ogólnoustrojowego kwasu fusydynowego ze statynami. Mechanizm tej interakcji (czy to farmakodynamiczny, czy farmakokinetyczny, lub oba) nie jest jeszcze znany. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym niektóre przypadki śmiertelne) u pacjentów otrzymujących tę kombinację.

Jeśli konieczne jest leczenie ogólnoustrojowym kwasem fusydynowym, leczenie rozuwastatyną należy przerwać w trakcie leczenia kwasem fusydynowym. Zobacz także punkt 4.4.

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych. Zakres interakcji w populacji dzieci i młodzieży nie jest znany.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu leczniczego Rosuvastatin MSN w ciąży i okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Ciąża
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. Wyniki badań na zwierzętach zawierają ograniczone dowody toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Rosuvastatin MSN pacjentka zajdzie w ciążę, należy niezwłocznie przerwać leczenie.

Karmienie piersią
Ograniczone dane z opublikowanych raportów wskazują, że rozuwastatyna przenika do mleka ludzkiego. Rozuwastatyna przenika do mleka szczurów. Ze względu na mechanizm działania rozuwastatyny istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u niemowlęcia. Rozuwastatyna jest przeciwwskazana w okresie karmienia piersią.

Płodność
Nie jest znany wpływ stosowania rozuwastatyny na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem rozuwastatyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże na podstawie właściwości farmakodynamicznych rozuwastatyny można sądzić, że nie powinna ona wywierać takiego wpływu. W czasie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy, co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane po rozuwastatynie są na ogół łagodne i przemijające.
W kontrolowanych badaniach klinicznych mniej niż 4% pacjentów leczonych rozuwastatyną zostało wycofanych z leczenia z powodu działań niepożądanych.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych
Na podstawie danych z badań klinicznych i obszernych doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu, poniższa tabela przedstawia profil działań niepożądanych rozuwastatyny. Wymienione poniżej działania niepożądane są klasyfikowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych jest uszeregowana według następujących kryteriów: Często (≥ 1/100 do < 1/10); Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); Bardzo rzadko (< 1/10 000); Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego

Klasyfikacja układów i narządów	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Nieznana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Trombocytopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy		Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Cukrzyca[1]				
Zburzenia psychiczne					Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Zawroty głowy			Polineuropatia Utrata pamięci	Neuropatia obwodowa Zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne) Miastenia
Zaburzenia oka					Miastenia oczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					Kaszel Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia Nudności Ból brzucha		Zapalenie trzustki		Biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych	Żółtaczka Zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, Wysypka Pokrzywka			Zespół Stevensa-Johnsona Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni		Miopatia (w tym zapalenie mięśni) Rabdomioliza Zespół toczniopodobny Zerwanie mięśni	Ból stawów	Zaburzenia ścięgien, czasem powikłane zerwaniem ścięgna Immunozależna miopatia martwicza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Krwiomocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie				Obrzęk
[1] Częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 5,6 mmol/L, BMI > 30 kg/m^2, podwyższone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).					

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

Wpływ na czynność nerek: U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, stwierdzanej testem paskowym. Podczas leczenia dawkami 10 mg lub 20 mg u mniej niż 1% pacjentów i u 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg stwierdzano zmianę wyniku białka w moczu z „brak" lub „ślad" na „++" lub więcej w teście paskowym. Po zastosowaniu dawki 20 mg stwierdzano zmianę wyniku białka w moczu z „brak" lub „ślad" na „+" w teście paskowym nieznacznie częściej. W większości przypadków proteinuria zmniejsza się lub przemija samoistnie podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu nie wykazały, aby proteinuria poprzedzała wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek.

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano występowanie krwiomoczu, jednak dane z badań klinicznych wskazują, że częstość jego występowania jest niska.

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 ostrej niewydolności nerek.

U pacjentów leczonych rozuwastatyną stwierdzano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej zależne od dawki. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. W razie zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej (> 5 x GGN) należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.4).

Wpływ na czynność wątroby: 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.

W przypadku niektórych statyn odnotowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia seksualne.

Wyjątkowe przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w przypadku długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania rabdomiolizy, ciężkich zdarzeń dotyczących nerek i wątroby (objawiających się głównie zwiększoną aktywnością aminotransferaz) jest większa przy stosowaniu dawki 40 mg.

Dzieci i młodzież: Zwiększenie stężenia kinazy kreatyniny > 10 x GGN (górna granica normy) i objawy ze strony mięśni występujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowane były częściej w 52-tygodniowym badaniu klinicznym przeprowadzonym wśród dzieci i młodzieży w porównaniu z osobami dorosłymi (patrz punkt 4.4). Pod innymi względami, profil bezpieczeństwa rozuwastatyny u dzieci i młodzieży był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak 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. Wydaje się, że hemodializa nie ma zastosowania w leczeniu przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA, kod ATC: C10AA07

Mechanizm działania
Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. 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 VLDL i LDL.

Działanie farmakodynamiczne
Rozuwastatyna zmniejsza stężenie frakcji LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji HDL-cholesterolu. Rozuwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia lipoproteiny ApoB, frakcji nie-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i zwiększa stężenie lipoproteiny ApoA-I (patrz Tabela 3). Rozuwastatyna zmniejsza również stosunek LDL-C/HDL-C, całkowitego C/HDL-C, nie-HDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

Tabela 3. Reakcja na zastosowaną dawkę 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	nie-HDL-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

Efekt terapeutyczny jest osiągany w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia, a 90% pełnej odpowiedzi występuje w ciągu 2 tygodni. Pełna odpowiedź na leczenie występuje zazwyczaj w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się po tym czasie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Rozuwastatyna jest skuteczna u pacjentów dorosłych z hipercholesterolemią występującą z lub bez hipertriglicerydemii, 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 wyjściowe stężenie LDL-C około 4,8 mmol/L) zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Arteriosklerozy (EAS, z 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 mg do 80 mg rozuwastatyny, zwiększając dawkę w sposób wymuszony. Wszystkie dawki wykazały 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%. 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 (włączając w to 8 pacjentów pediatrycznych) 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 skuteczniej zmniejsza stężenia triglicerydów oraz że stosowanie jednocześnie z niacyną zwiększa stężenie HDL-C (patrz punkt 4.4).

W wieloośrodkowym, badaniu klinicznym z podwójnie ślepa próbą kontrolowanym placebo (METEOR), randomizowano 984 pacjentów w wieku od 45 do 70 lat oraz z małym ryzykiem choroby wieńcowej (określanym w skali ryzyka Framingham jako < 10% przez ponad 10 lat), ze średnim stężeniem LDL-C 4,0 mml/L (154,5 mg/dL), ale z subkliniczną miażdżycą tętnic (rozpoznawaną na

podstawie grubości badania grubości błony środkowej i wewnętrznej ściany tętnic szyjnych [ang. *Carotid Intima Media Thickness*, CIMT]) do grupy otrzymującej 40 mg rozuwastatyny raz na dobę lub placebo przez 2 lata. Rozuwastatyna istotnie spowalniała odsetek progresji maksymalnej CIMT w 12 punktach tętnicy szyjnej w porównaniu do placebo o -0,0145 mm/rok [95% CI -0,0196, -0,0093; p < 0,0001]. Zmiana w porównaniu ze stanem wyjściowym wynosiła -0,0014 mm/rok [-0,12 %/rok (nieistotna)] dla rozuwastatyny w porównaniu do progresji +0,0131 mm/rok [1,12%/rok (p < 0,0001)] w przypadku placebo. Dotychczas nie wykazano bezpośredniej korelacji pomiędzy zmniejszeniem CIMT a zmniejszeniem ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych. Populacja pacjentów uczestniczących w badaniu METEOR reprezentowała grupę niskiego ryzyka choroby wieńcowej serca i nie odzwierciedlała populacji docelowej dla rozuwastatyny 40 mg. Dawkę 40 mg należy przepisywać wyłącznie pacjentom z ciężką hipercholesterolemią z grupy wysokiego ryzyka epizodów 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 sercowo-naczyniowych o charakterze miażdżycowym został oceniony u 17 802 mężczyzn (≥ 50 lat) i kobiet (≥ 60 lat).

Uczestnicy badania byli losowo przypisani do grupy stosującej placebo (n = 8 901) i grupy stosującej rozuwastatynę w dawce 20 mg raz na dobę (n = 8 901), 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 placebo.

Analiza *post hoc* w podgrupie pacjentów wysokiego ryzyka, u których wyjściowy wynik na skali ryzyka Framingham był większy niż 20% (1 558 uczestników) wykazała znaczącą redukcję złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego (p = 0,028) podczas stosowania rozuwastatyny, w porównaniu z placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka częstości zdarzeń wynosiło 8,8 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność pozostała bez zmian w tej grupie pacjentów wysokiego ryzyka (p = 0,193). Analiza *post hoc* w podgrupie wysokiego ryzyka (łącznie 9302 uczestników) z wyjściowym wynikiem na skali ryzyka SCORE ≥ 5% (po ekstrapolacji w celu włączenia uczestników w wieku powyżej 65 lat) stwierdzono znaczącą redukcję ryzyka w złożonym punkcie końcowym obejmującym zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego (p = 0,0003) podczas stosowania rozuwastatyny, w porównaniu z placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka częstości zdarzeń wynosiło 5,1 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność pozostała bez zmian 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 placebo), zapalenia nosa i gardła (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).

Dzieci i młodzież
W podwójnie ślepym, randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo, 12-tygodniowym badaniu (n = 176, w tym 97 chłopców i 79 dziewcząt) a następnie w 40-tygodniowej (n = 173, w tym 96 chłopców i 77 dziewcząt), otwartej fazie badania, polegającej na zwiększaniu dawki rozuwastatyny, pacjentom w wieku od 10 do 17 lat (II-V faza rozwoju płciowego według skali

Tannera, dziewczęta przynajmniej rok po pierwszej miesiączce) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną podawano 5, 10 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 od 10 do 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-C 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, u 70 ze 173 pacjentów (40,5%) osiągnięto założony cel terapeutyczny, którym było stężenie cholesterolu LDL-C 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). Badanie to (n = 176) nie służyło do porównania rzadko występujących działań niepożądanych rozuwastatyny.

Rozuwastatynę badano także w 2-letnim otwartym badaniu z próbkowaniem do osiągnięcia celu u 198 dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w wieku od 6 do 17 lat (88 chłopców i 110 dziewczynek, stadium Tannera < II-V). Dawka początkowa dla wszystkich pacjentów wynosiła 5 mg rozuwastatyny raz na dobę. Pacjenci w wieku od 6 do 9 lat (n = 64) mogli przyjmować maksymalne dawki 10 mg raz na dobę i pacjenci w wieku od 10 do 17 lat (n = 134) do maksymalnej dawki 20 mg raz na dobę.

Po 24 miesiącach leczenia rozuwastatyną średnie zmniejszenie LS od wartości wyjściowej w LDL-C wyniosło -43% (wartość wyjściowa: 236 mg/dL, miesiąc 24: 133 mg/dL). Dla każdej grupy wiekowej średnia wartość LS dla obniżenia wartości wyjściowych dla LDL-C wynosiła -43% (wartość wyjściowa: 234 mg/dL, miesiąc 24: 124 mg/dL), -45% (wartość wyjściowa: 234 mg/dL, 124 mg/dL) i -35% (wartość wyjściowa: 241 mg/dL, miesiąc 24: 153 mg/dL) odpowiednio w 6 do < 10, 10 do < 14 i 14 do < 18 lat.

Rozuwastatyna w dawce 5 mg, 10 mg i 20 mg również osiągnęła statystycznie znaczące średnie zmiany od wartości wyjściowych dla następujących drugorzędowych zmiennych lipidowych i lipoproteinowych: HDL-C, TC, nie-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL -C, TG/HDL-C, nie-HDL-C/ HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Zmiany te były ukierunkowane na poprawę odpowiedzi lipidowych i utrzymywały się przez ponad 2 lata.

Po 24 miesiącach leczenia nie stwierdzono wpływu na wzrost, wagę, BMI lub dojrzewanie płciowe (patrz punkt 4.4).

Rozuwastatynę badano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu klinicznym z grupą, której podawano 20 mg raz na dobę w porównaniu z grupą placebo u 14 dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat) z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią. Badanie obejmowało trwającą 4 tygodnie dietetyczną fazę wstępną, podczas której pacjenci byli leczeni rozuwastatyną w dawce 10 mg, faza przejściowa składająca się z 6-tygodniowego okresu leczenia rozuwastatyną w dawce 20 mg, poprzedzona lub poprzedzająca 6-tygodniowy okres podawania placebo oraz 12-tygodniową fazę podtrzymującą, podczas której wszyscy pacjenci byli leczeni rozuwastatyną w dawce 20 mg. Pacjenci, którzy przystąpili do badania dotyczącego leczenia ezetymibem lub aferezą, kontynuowali leczenie przez całe badanie.

Po 6 tygodniach leczenia rozuwastatyną w dawce 20 mg w porównaniu z placebo obserwowano istotne statystycznie (p = 0,005) zmniejszenie stężenia LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dL lub 2,2 mmol/L). Zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie zawartości całkowitego-C (20,1%, p = 0,003), nie-HDL-C (22,9%, p = 0,003) i ApoB (17,1%, p = 0,024). Redukcje obserwowano również w TG, LDL-

C / HDL-C, Całkowitym-C/HDL-C, nie-HDL-C/HDL-C i ApoB/ApoA-1 po 6 tygodniach leczenia rozuwastatyną 20 mg w porównaniu z placebo. Zmniejszenie stężenia LDL-C po 6 tygodniach leczenia rozuwastatyną w dawce 20 mg, poprzedzającego 6 tygodniowe leczenie placebo, utrzymywało się przez 12 tygodni ciągłego leczenia. U jednego pacjenta następowało dalsze zmniejszenie LDL-C (8,0%), całkowitego C (6,7%) i nie-HDL-C (7,4%) po 6 tygodniach leczenia po zwiększeniu dawki do 40 mg.

Podczas przedłużonego otwartego leczenia u 9 z pacjentów leczonych rozuwastatyną w dawce 20 mg przez okres do 90 tygodni obniżenie LDL-C utrzymywało się w zakresie od -12,1% do -21,3%.

U 7 badanych dzieci i młodzieży (w wieku od 8 do 17 lat) w otwartym badaniu próby z wymuszonym dawkowaniem, z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (patrz wyżej), procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C (21,0%), całkowitego C (19,2%), oraz nie-HDL-C (21,0%) od wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia rozuwastatyną 20 mg było zgodne z obserwowanym w wyżej wspomnianym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Metabolizm
Rozuwastatyna jest metabolizowana w niewielkim stopniu (około 10%). W badaniach metabolizmu wykonanych *in vitro* z użyciem ludzkich hepatocytów wykazano, że rozuwastatyna ma małe powinowactwo do enzymów układu cytochromu P450. Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie rozuwastatyny jest CYP2C9, w mniejszym stopniu, izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi zidentyfikowanymi metabolitami są N-demetylowane i laktonowe pochodne. 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 HGM-CoA.

Eliminacja
Około 90% rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem (zarówno dawka wchłonięta, jak i niewchłonięta). 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 zmienności 21,7%). Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wychwyt rozuwastatyny przez komórki wątroby odbywa się przez OATP-C - związek transportowy w błonie komórek wątroby. Jest to ważny związek w procesie eliminacji rozuwastatyny w wątrobie.

Liniowość
Ekspozycja ogólnoustrojowa na rozuwastatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki.

Parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się po wielokrotnym podaniu w ciągu doby.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć: U dorosłych pacjentów 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: Badania farmakokinetyki wykazały około 2-krotne zwiększenie mediany AUC i C_{max} u pacjentów rasy azjatyckiej (pochodzących z Japonii, Chin, Filipin, Wietnamu oraz Korei) w porównaniu z pacjentami rasy białej; u pacjentów z Indii obserwowano około 1,3-krotne zwiększenie mediany AUC i C_{max}. Badania farmakokinetyczne u populacji pacjentów rasy białej i czarnej nie wykazały różnic istotnych klinicznie.

Niewydolność nerek: W badaniach u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wpływają na stężenie rozuwastatyny lub N-demetylowanych metabolitów w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 30 mL/min) stwierdzono 3-krotne zwiększenie stężenia i 9-krotne zwiększenie stężenia N-demetylowanych metabolitów w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. U pacjentów dializowanych stężenie rozuwastatyny w stanie stacjonarnym było o około 50% większe niż u zdrowych ochotników.

Niewydolność wątroby: U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o różnym nasileniu nie stwierdzono zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę u pacjentów z grupy z 7 punktami lub mniejszą liczbą punktów w skali Child-Pugh. Jednakże u dwóch pacjentów z grupy 8 i 9 punktów w skali Child-Pugh stwierdzono co najmniej 2-krotne zwiększenie ekspozycji w porównaniu z pacjentami z grup mających mniejszą liczbę punktów w skali Child-Pugh. Nie ma danych dotyczących pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh.

Polimorfizm genetyczny: Rozmieszczenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, obejmuje białka transportujące OATP1B1 i BCRP kodowane przez gen SLCO1B1 (OATP1B1) i gen ABCG2 (BCRP). Niektóre warianty tych genów, takie jak SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA, są związane z około 1.6-krotnie wyższą ekspozycją na rozuwastatynę (AUC) lub 2,4-krotnie wyższą ekspozycją, odpowiednio w porównaniu z genotypami SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. U pacjentów, u których wiadomo, że mają te genotypy (SLCO1B1 c.521CC lub ABCG2 c.421AA), zaleca się niższą dawkę dobową rozuwastatyny.

Dzieci i młodzież: W dwóch badaniach farmakokinetycznych z rozuwastatyną (podawaną w postaci tabletek) u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w wieku od 10 do 17 lub od 6 do 17 lat (łącznie 214 pacjentów) wykazano, że ekspozycja u pacjentów pediatrycznych wydaje się porównywalna lub mniejsza niż u dorosłych pacjentów. Ekspozycja na rozuwastatynę była przewidywalna w odniesieniu do dawki i czasu w ciągu 2 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie prowadzono szczegółowych badań nad wpływem na hERG. Działania niepożądane nie obserwowane w badaniach klinicznych, jednak 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 (E 460)
Krospowidon typ B
Skrobia żelowana, kukurydziana
Meglumina
Mannitol
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Opadry II 32K580000 White:
Hypromeloza 15 mPas
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki pakowane są w blistry z folii Aluminium/Aluminium umieszczone w tekturowym pudełku oraz w pojemniki HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć (1 g), z wieczkiem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci z uszczelnieniem, w tekturowym pudełku.

Blistry: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek.
Pojemniki HDPE: 90 tabletek (5 mg, 10 mg, 20 mg), 30 tabletek (40 mg).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vivanta Generics s.r.o.
Třtinová 260/1, Čakovice
196 00 Praga 9
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg, pozwolenie nr: 26831
10 mg, pozwolenie nr: 26832
20 mg, pozwolenie nr: 26833
40 mg, pozwolenie nr: 26834

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2022-01-05
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2024-06-26

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2026-08-31