

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Suvaradio, 5 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg rozuwastatyny (*Rosuvastatinum*) w postaci soli wapniowej rozuwastatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 57,9 mg laktozy bezwodnej.

#### Suvaradio, 10 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg rozuwastatyny (*Rosuvastatinum*) w postaci soli wapniowej rozuwastatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 52,9 mg laktozy bezwodnej.

#### Suvaradio, 20 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg rozuwastatyny (*Rosuvastatinum*) w postaci soli wapniowej rozuwastatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 105,8 mg laktozy bezwodnej.

#### Suvaradio, 40 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg rozuwastatyny (*Rosuvastatinum*) w postaci soli wapniowej rozuwastatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 211,7 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

#### Suvaradio, 5 mg

Jasnobrązowe, okrągłe tabletki powlekane z wyciśniętym symbolem “RSV 5” po jednej stronie.

#### Suvaradio, 10 mg

Brązowe, okrągłe tabletki powlekane z wyciśniętym symbolem “RSV 10” po jednej stronie.

#### Suvaradio, 20 mg

Brązowe, okrągłe tabletki powlekane z wyciśniętym symbolem “RSV 20” po jednej stronie.

#### Suvaradio, 40 mg

Brązowe, okrągłe tabletki powlekane z wyciśniętym symbolem “RSV 40” po jednej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Leczenie hipercholesterolemii

Pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat lub starszych, jako uzupełnienie diety, gdy odpowiedź na stosowanie diety i inne nefarmakologiczne metody leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca.

Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia, jako uzupełnienie diety i innych sposobów leczenia hipolipemizującego (np. aferezy LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są nieodpowiednie.

#### Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów zaliczanych do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1), jako uzupełnienie metod stosowanych w celu skorygowania innych czynników ryzyka.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Produkt Suvardio można podawać o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.

#### Leczenie hipercholesterolemii

Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg lub 10 mg doustnie raz na dobę zarówno u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni statynami, jak również u leczonych innym inhibitorem reduktazy HMG-CoA. Wybór dawki początkowej powinien uwzględniać stężenie cholesterolu u danego pacjenta i przyszłe ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, a także możliwe ryzyko działań niepożądanych (patrz niżej). Jeśli to konieczne, po 4 tygodniach leczenia dawkę można zwiększyć (patrz punkt 5.1). Wobec zwiększonej częstości działań niepożądanych po podaniu dawki 40 mg w porównaniu z mniejszymi dawkami (patrz punkt 4.8), ostateczne zwiększenie dawki maksymalnie do 40 mg można rozważać jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych (zwłaszcza pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią), u których nie udaje się uzyskać spodziewanego celu terapii stosując dawkę 20 mg i którzy będą poddawani rutynowej kontroli (patrz punkt 4.4).

Rozpoczęcie leczenia dawką 40 mg powinno odbywać się pod kontrolą specjalisty.

#### Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

W badaniu dotyczącym zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych stosowano dawkę 20 mg na dobę (patrz punkt 5.1).

#### Dzieci i młodzież

Leczenie dzieci i młodzieży powinien prowadzić lekarz specjalista.

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

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

- U dzieci w wieku od 6 do 9 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną dawki mieszczą się zazwyczaj w zakresie od 5 do 10 mg i podawane są doustnie raz na dobę. Nie badano w tej

- populacji bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dawek większych niż 10 mg.
- U dzieci w wieku od 10 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną dawki mieszczą się zazwyczaj w zakresie od 5 do 20 mg i podawane są doustnie raz na dobę. Nie badano w tej populacji bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dawek większych niż 20 mg.

Dostosowanie dawki należy przeprowadzać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie i tolerancji, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi populacji pediatrycznej (patrz punkt 4.4). Dzieci i młodzież powinny stosować standardową dietę niskocholesterolową przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną i kontynuować ją w trakcie leczenia.

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną ogranicza się do niewielkiej liczby pacjentów w wieku od 8 do 17 lat.

Stosowanie tabletek o mocy 40 mg u dzieci i młodzieży nie jest odpowiednie.

#### Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rozuwastatyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat, dlatego nie zaleca się stosowania produktu Suardio w tej grupie wiekowej.

#### **Osoby w podeszłym wieku**

U pacjentów w wieku powyżej 70 lat zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg (patrz punkt 4.4). Żadne inne dostosowanie dawki związane z wiekiem nie jest konieczne.

#### **Zaburzenia czynności nerek**

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne. Dla pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 60 ml/min) zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg. Stosowanie u tych pacjentów dawki 40 mg jest przeciwwskazane. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stosowanie produktu Suardio w jakiegokolwiek dawce jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2).

#### **Zaburzenia czynności wątroby**

Nie stwierdzono zwiększenia ekspozycji ustrojowej na rozuwastatynę u pacjentów z 7 lub mniej punktami w skali Childa-Pugha. Jednak u pacjentów z 8 lub 9 punktami w skali Childa-Pugha ekspozycja ustrojowa była zwiększona (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.4). Brak doświadczenia u pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Childa-Pugha. Stosowanie produktu Suardio jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

#### **Rasa**

Zwiększenie ekspozycji ustrojowej stwierdzono u pacjentów ras azjatyckich (patrz punkty 4,3, 4.4 i 5.2). Zalecaną dawką początkową u tych pacjentów jest 5 mg, a stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane.

#### **Polimorfizm genetyczny**

Wiadomo, że pewne rodzaje polimorfizmu genetycznego mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których rozpoznano takie szczególne polimorfizmy, zaleca się stosowanie produktu Suardio w mniejszej dawce dobowej.

#### **Pacjenci z czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu miopatii**

U pacjentów z predyspozycjami do miopatii (patrz punkt 4.4) zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg. Stosowanie dawki 40 mg jest u niektórych z tych pacjentów przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### **Leczenie skojarzone**

Rozuwastatyna jest substratem dla różnych białek transportowych (np. OATP1B1 i BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rhabdmiolizy) jest większe, jeśli rozuwastatyna podawana jest jednocześnie

z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększyć jej stężenie w osoczu na skutek interakcji z tymi białkami. Dotyczy to np. cyklosporyny i niektórych inhibitorów proteazy, w tym połączenia rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5. Jeśli tylko jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie innych produktów leczniczych, a w razie konieczności czasowe przerwanie leczenia produktem Suwardio. Jeśli jednak jednoczesne stosowanie wymienionych leków i produktu Suwardio jest konieczne, należy uważnie ocenić korzyści i ryzyko związane ze skojarzonym leczeniem oraz dostosowanie dawkowania Suwardio (patrz punkt 4.5).

### 4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Suwardio jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym z niewyjaśnionym, trwałym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy i aktywnością jednej z nich ponadtrzykrotnie większą niż górna granica wartości uznanych za prawidłowe (górna granica normy - GGN),
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min),
- u pacjentów z miopatią,
- u pacjentów jednocześnie leczonych cyklosporyną,
- w okresie ciąży, karmienia piersią i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży.

Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii lub rabdomiolizy. Do tych czynników należą:

- umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min),
- niedoczynność tarczycy,
- występujące u pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym genetycznie uwarunkowane choroby mięśni,
- wcześniejsze wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leku z grupy fibratów,
- nadużywanie alkoholu,
- sytuacje, w których może wystąpić zwiększone stężenie leku w osoczu,
- pochodzenie azjatyckie,
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

(patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny (zwłaszcza 40 mg) obserwowano proteinurię zazwyczaj pochodzenia kanalikowego, wykrywaną testem paskowym, która w większości przypadków była okresowa lub przemijająca. Nie stwierdzono, aby proteinuria prognozowała wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu produktu do obrotu ciężkie zdarzenia nerkowe zgłaszane są częściej po podaniu dawki 40 mg. U pacjentów leczonych dawką 40 mg należy rozważyć ocenę czynności nerek podczas rutynowych badań kontrolnych.

#### Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych wszystkimi dawkami rozuwastatyny, a zwłaszcza dawkami większymi niż 20 mg, opisywano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. ból mięśni, miopatię i rzadko rabdomiolizę. Opisywano bardzo rzadkie przypadki rabdomiolizy podczas skojarzonego stosowania ezetymibu i inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (patrz punkt 4.5), dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków. Podobnie, jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość rabdomiolizy spowodowanej stosowaniem rozuwastatyny była większa w przypadku dawki 40 mg.

### *Pomiar aktywności kinazy kreatynowej*

Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po intensywnym wysiłku fizycznym lub w razie istnienia jakiegokolwiek innej, prawdopodobnej przyczyny zwiększonej aktywności CK, gdyż może to utrudniać interpretację wyników. Jeśli początkowa aktywność CK jest znacząco zwiększona (ponad 5-krotnie przekracza GGN), pomiar należy powtórzyć w ciągu 5 do 7 dni w celu potwierdzenia wyników. Jeśli powtórne badanie potwierdzi, że początkowa aktywność CK ponad pięciokrotnie przekracza GGN, leczenia nie należy rozpoczynać.

### *Przed leczeniem*

Produkt Suardio, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy przepisywać ostrożnie pacjentom, u których występują czynniki sprzyjające miopatii lub rabdomiolizie.

Do takich czynników należą:

- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- dziedziczne choroby układu mięśniowego w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym
- działanie toksyczne na mięśnie podczas wcześniejszego leczenia innym inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub fibratem
- nadużywanie alkoholu
- wiek powyżej 70 lat
- sytuacje, w których może wystąpić zwiększone stężenie leku w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2)
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

W powyższych sytuacjach należy rozważyć ryzyko i możliwe korzyści związane z leczeniem i zalecana jest obserwacja stanu klinicznego. Jeśli aktywność CK jest znacząco zwiększona (ponad 5 razy przekracza GGN), nie należy rozpoczynać leczenia.

### *W trakcie leczenia*

Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie bólów mięśniowych, osłabienia siły mięśniowej lub kurczy, zwłaszcza jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U takich pacjentów należy oznaczyć aktywność CK. Leczenie należy przerwać, jeśli aktywność CK jest znacząco zwiększona ( $>5 \times$  GGN) lub jeśli objawy mięśniowe są znacznie nasilone i powodują dyskomfort w życiu codziennym (nawet jeśli aktywność CK jest  $\leq 5 \times$  GGN). Jeśli objawy ustąpią i aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne wprowadzenie rozuwastatyny lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce i pod ścisłą kontrolą. Brak podstaw do rutynowego kontrolowania aktywności CK u pacjentów, u których nie występują objawy mięśniowe. Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o rozwoju martwiczej miopatii o podłożu immunologicznym (ang. immune-mediated necrotising myopathy, IMNM) w trakcie lub po leczeniu statynami (w tym rozuwastatyną). IMNM charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej, utrzymującym się mimo odstawienia statyny.

W badaniach klinicznych nie dowiedziono zwiększonego wpływu na mięśnie szkieletowe niewielu pacjentów, otrzymujących rozuwastatynę i leczenie skojarzone. Jednak obserwowano zwiększoną częstość zapalenia mięśni i miopatii u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA razem z pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym z gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, inhibitorami proteaz i antybiotykami makrolidowymi. Gemfibrozyl podawany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Suardio i gemfibrozylu. Należy uważnie ocenić korzyść z dalszych zmian stężenia lipidów w wyniku skojarzonego stosowania produktu Suardio i fibratów lub niacyny wobec możliwego ryzyka związanego z takim leczeniem. Jednoczesne stosowanie fibratów i rozuwastatyny w dawce 40 mg jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Rozuwastatyny nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym w postaci do podawania ogólnego ani w ciągu 7 dni od jego odstawienia. U pacjentów, u których zastosowanie kwasu fusydowego o działaniu ogólnym jest konieczne, podawanie statyny należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (również zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny (patrz punkt 4.5).

Pacjentowi należy zalecić natychmiastowe zwrócenie się o pomoc medyczną, jeśli wystąpią u niego objawy osłabienia mięśni, ich bólu lub tkiwości uciskowej.

Leczenie statyną można wznowić po 7 dniach od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych wypadkach, gdy leczenie kwasem fusydowym o działaniu ogólnym jest konieczne (np. w leczeniu ciężkich zakażeń), jednoczesne stosowanie statyny i kwasu fusydowego należy rozważać tylko na podstawie indywidualnych wskazań i pod ścisłym nadzorem medycznym.

Produktu Suvardio nie należy stosować u żadnego pacjenta, u którego występuje ostry, ciężki stan, wskazujący na miopatię lub sprzyjający rozwojowi niewydolności nerek w wyniku rabdomiolizy (np. posocznica, niedociśnienie tętnicze, duży zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, hormonalne i elektrolitowe lub niekontrolowane napady drgawkowe).

#### Wpływ na wątrobę

Produkt Suvardio, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy stosować ostrożnie u pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu i (lub) u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie.

Zaleca się wykonanie prób czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem leczenia i po 3 miesiącach od jego rozpoczęcia. Produkt Suvardio należy odstawić lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli aktywność aminotransferaz jest większa niż 3 x GGN. Dane z okresu po wprowadzeniu rozuwastatyny do obrotu wskazują, że częstość ciężkich zdarzeń wątrobowych (na które składa się głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz) jest większa po podaniu dawki 40 mg.

U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią spowodowaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym chorobę podstawową należy leczyć przed rozpoczęciem stosowania produktu Suvardio.

#### Rasa

Badania farmakokinetyczne wykazują zwiększoną ekspozycję u osób ras azjatyckich w porównaniu z rasą kaukaską (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

#### Inhibitory proteaz

U pacjentów otrzymujących jednocześnie rozuwastatynę i różne inhibitory proteazy w połączeniu z rytonawirem, obserwowano zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę. Należy brać pod uwagę zarówno korzyść ze zmniejszenia stężenia lipidów przez Suvardio u pacjentów z HIV leczonych inhibitorami proteazy, jak i na możliwość zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu na początku stosowania Suvardio i podczas zwiększania jego dawki u pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z niektórymi inhibitorami proteazy, chyba że dawka Suvardio zostanie dostosowana (patrz punkty 4.2 i 4.5).

#### Choroba tkanki śródmiąższowej płuc

Podczas stosowania, zwłaszcza długotrwałego, niektórych statyn opisywano wyjątkowe przypadki choroby tkanki śródmiąższowej płuc (patrz punkt 4.8). Objawami choroby mogą być duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia pacjenta (uczucie zmęczenia, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęła się choroba tkanki śródmiąższowej płuc, leczenie statynami należy przerwać.

#### Cukrzyca

Pewne dowody wskazują, że statyny (jako klasa leków) zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy mogą powodować hiperglikemię wymagającą wdrożenia formalnego leczenia. Zmniejszenie przez statyny zagrożenia związanego z układem krążenia przeważa jednak nad opisanym ryzykiem, dlatego nie powinno ono stanowić podstawy do przerwania leczenia statynami. Należy monitorować stan kliniczny pacjentów obarczonych ryzykiem (stężenie glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) i kontrolować u nich wartości parametrów biochemicznych, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

W badaniu JUPITER ogólna częstość cukrzycy wynosiła 2,8% u pacjentów leczonych rozuwastatyną i 2,3% w grupie placebo (przeważnie u pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosiło od 5,6 do 6,9 mmol/l).

### Dzieci i młodzież

Ocena wzrastania (wysokości), masy ciała, współczynnika masy ciała (BMI) oraz wtórnych cech dojrzewania płciowego według skali Tannera u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat otrzymujących rozuwastatynę ogranicza się do 2 lat. Po dwóch latach leczenia prowadzonego w ramach badania nie stwierdzono wpływu na wzrastanie, wysokość, wartość BMI lub dojrzewanie płciowe (patrz punkt 5.1).

W badaniu klinicznym, w którym dzieciom i młodzieży podawano przez 52 tygodnie rozuwastatynę, zwiększenie aktywności >10 x GGN (górną granicę normy) oraz objawy dotyczące mięśni po wysiłku lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowano częściej niż podczas badań klinicznych u dorosłych (patrz punkt 4.8).

### Szczególne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt Suvardio zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami metabolicznymi przebiegającymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy.

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

### Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na rozuwastatynę

#### **Inhibitory białek transportowych**

Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportowych, w tym dla transportera wychwytu wątrobowego OATP1B1 oraz transportera BCRP. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i produktów leczniczych będących inhibitorami tych białek transportowych może spowodować zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i zwiększenie ryzyka miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 i tabela 1 w punkcie 4.5).

#### *Cyklosporyna*

Podczas leczenia skojarzonego rozuwastatyną i cyklosporyną wartość AUC dla rozuwastatyny była około 7-krotnie większa niż obserwowana u zdrowych ochotników (patrz tabela 1). Stosowanie produktu Suvardio u pacjentów otrzymujących cyklosporynę jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

#### *Inhibitory proteaz*

Jednoczesne stosowanie z inhibitorem proteazy może znacznie zwiększyć ekspozycję na rozuwastatynę (patrz tabela 1), choć dokładny mechanizm tej interakcji nie jest znany. Przykładowo, w badaniu farmakokinetyki u zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i złożonego produktu zawierającego dwa inhibitory proteazy (300 mg atazanawiru i 100 mg rytonawiru) powodowało około trzykrotne zwiększenie wartości AUC i siedmiokrotne zwiększenie wartości  $C_{max}$  rozuwastatyny. Jednoczesne stosowanie z niektórymi połączeniami inhibitorów proteazy można brać pod uwagę po ostrożnym rozważeniu dostosowania dawki rozuwastatyny na podstawie przewidywanej zwiększonej na nią ekspozycji (patrz punkty 4.2, 4.4 i tabela 1 w punkcie 4.5).

#### **Gemfibrozyl i inne leki zmniejszające stężenie lipidów**

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powodowało dwukrotne zwiększenie wartości  $C_{max}$  i AUC rozuwastatyny (patrz punkt 4.4).

Na podstawie danych ze specyficznych badań interakcji nie oczekuje się istotnej farmakokinetycznej interakcji z fenofibratem, jednak może wystąpić interakcja farmakodynamiczna. Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz gemfibrozylu, fenofibratu, innych fibratów i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (1 g na dobę lub

większych) 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 leczenie należy rozpocząć od dawki 5 mg.

### **Ezetymib**

U pacjentów z hipercholesterolemią jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu powodowało 1,2-krotne zwiększenie wartości AUC rozuwastatyny (tabela 1). Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (w postaci działań niepożądanych) między produktem leczniczym Suwardio i ezetymibem (patrz punkt 4.4).

### **Leki zobojętniające sok żołądkowy**

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i zawiesiny zobojętniającej sok żołądkowy, zawierającej wodorotlenek glinu i magnezu, powodowało zmniejszenie o około 50% stężenia rozuwastatyny w osoczu. Działanie to było mniejsze, gdy lek zobojętniający był podawany 2 godziny po podaniu rozuwastatyny. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie było badane.

### **Erytromycyna**

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powodowało zmniejszenie o 20% wartości AUC i o 30% wartości  $C_{max}$  rozuwastatyny. Przyczyną tej interakcji może być zwiększenie motoryki jelita przez erytromycynę.

### **Enzymy cytochromu P450**

Badania *in vivo* i *in vitro* wykazały, że rozuwastatyna nie hamuje i nie pobudza izoenzymów układu cytochromu P450, a ponadto nie jest dla nich substratem. Z tego względu nie są spodziewane interakcje wynikające z wpływu na metabolizm zależny od układu enzymatycznego cytochromu P450. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji z flukonazolem (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ani z ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

### **Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz także tabela 1)**

Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i innych produktów leczniczych, które zwiększają ekspozycję na rozuwastatynę, dawkę Suwardio należy zmodyfikować. Jeśli spodziewane zwiększenie ekspozycji (AUC) jest około dwukrotne lub większe, leczenie produktem Suwardio należy rozpocząć od dawki 5 mg raz na dobę. Maksymalną dawkę dobową Suwardio należy dostosować tak, aby przewidywana ekspozycja na rozuwastatynę nie była większa niż uzyskiwana po podaniu rozuwastatyny w dawce dobowej 40 mg, bez interferujących produktów leczniczych. Przykładem jest podanie 20 mg rozuwastatyny z gemfibrozylem (1,9-krotne zwiększenie ekspozycji) oraz 10 mg rozuwastatyny z połączeniem atazanawiru i rytonawiru (3,1-krotne zwiększenie ekspozycji).

**Tabela 1** Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na ekspozycję na rozuwastatynę (AUC; zgodnie ze zmniejszającą się wartością) na podstawie opublikowanych badań klinicznych.

Schemat dawkowania leku interferującego	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC rozuwastatyny*
Cyklosporyna BID w dawce od 75 mg do 200 mg, 6 miesięcy	10 mg raz na dobę, 10 dni	7,1-krotna ↑
Atazanawir 300 mg + rytonawir 100 mg OD, 8 dni	10 mg w pojedynczej dawce	3,1-krotna ↑
Symeprewir 150 mg OD, 7 dni	10 mg w pojedynczej dawce	2,8-krotna ↑
Lopinawir 400 mg + rytonawir 100 mg BID, 17 dni	20 mg raz na dobę, 7 dni	2,1-krotna ↑
Klopidogrel w dawce nasycającej 300 mg,	20 mg w pojedynczej	2-krotna ↑

a następnie 75 mg po 24 godzinach	dawce	
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	80 mg w pojedynczej dawce	1,9-krotna ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dni	10 mg w pojedynczej dawce	1,6-krotna ↑
Darunawir 600 mg + rytonawir 100 mg BID, 7 dni	10 mg raz na dobę, 7 dni	1,5-krotna ↑
Typranawir 500 mg + rytonawir 200 mg BID, 11 dni	10 mg w pojedynczej dawce	1,4-krotna ↑
Dronedaron 400 mg BID	Brak danych	1,4-krotna ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dni	10 mg w pojedynczej dawce	**1,4-krotna ↑
Ezetymib 10 mg OD, 14 dni	10 mg raz na dobę, 14 dni	**1,2-krotna ↑
Fosamprenawir 700 mg + rytonawir 100 mg BID, 8 dni	10 mg w pojedynczej dawce	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dni	40 mg, 7 dni	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 dni	10 mg w pojedynczej dawce	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dni	10 mg, 7 dni	↔
Ryfampin 450 mg OD, 7 dni	20 mg w pojedynczej dawce	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dni	80 mg w pojedynczej dawce	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dni	80 mg w pojedynczej dawce	↔
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	80 mg w pojedynczej dawce	20% ↓
Baikalina 50 mg TID, 14 dni	20 mg w pojedynczej dawce	47% ↓
<p>* X-krotna zmiana przedstawia prosty stosunek wartości po podaniu rozuwastatyny z innym lekiem do podania samej rozuwastatyny. Dane w % przedstawiają procentową różnicę wobec samej rozuwastatyny.  ↑ oznacza zwiększenie, ↓ oznacza zmniejszenie, a ↔ oznacza brak różnicy.  ** Przeprowadzono kilka badań interakcji z zastosowaniem różnych dawek rozuwastatyny. W tabeli zamieszczono najbardziej istotną zmianę.  OD = raz na dobę; BID = dwa razy na dobę; TID = trzy razy na dobę; QID = cztery razy na dobę</p>		

## Wpływ rozuwastatyny na jednocześnie stosowane produkty lecznicze

### **Antagoniści witaminy K**

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia lub zwiększenie dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy kumaryn) może powodować zwiększenie wartości międzynarodowego wskaźnika normalizowanego (INR). Odstawienie lub zmniejszenie dawki rozuwastatyny może powodować zmniejszenie wartości INR. W takich wypadkach należy odpowiednio kontrolować wartość tego wskaźnika.

### **Doustne środki antykoncepcyjne i hormonalna terapia zastępcza (HTZ)**

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie wartości AUC dla etynyloestradolu o 26%, a dla norgestrelu o 34%. Zwiększone stężenie w osoczu należy uwzględnić przy wyborze dawki środka antykoncepcyjnego. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i leków do HTZ, dlatego nie można wykluczyć podobnego działania. Jednak takie skojarzone leczenie stosowano szeroko u kobiet w ramach badań klinicznych i było ono dobrze tolerowane.

### **Inne produkty lecznicze**

#### **Digoksyna**

Na podstawie danych z badań nie należy oczekiwać istotnych klinicznie interakcji z digoksyną.

#### **Kwas fusydowy**

Jednoczesne stosowanie kwasu fusydowego o działaniu ogólnym i statyn może zwiększać ryzyko miopatii, włącznie z rabdomiolizą. Mechanizm tej interakcji (czy jest farmakodynamiczna, farmakokinetyczna, czy obie) nie został dotychczas wyjaśniony. Istnieją doniesienia o występowaniu rabdomiolizy (również przypadkach zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących takie leczenie skojarzone.

Jeśli stosowanie działającego ogólnie kwasu fusydowego jest konieczne, podawanie rozuwastatyny należy na ten czas przerwać. **Patrz również punkt 4.4.**

#### Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych. Zakres interakcji u dzieci i młodzieży nie jest znany.

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

Stosowanie produktu Suvadrio w okresie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie środki zapobiegania ciąży.

Ze względu na to, że cholesterol i inne produkty jego biosyntezy mają zasadnicze znaczenie dla rozwoju płodu, potencjalne ryzyko wynikające z zahamowania reduktazy HMG-CoA przeważa nad korzyścią z leczenia w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dostarczają ograniczoną ilość danych dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania tego leku, leczenie należy natychmiast przerwać.

Rozuwastatyna przenika do mleka karmiących samic szczura. Brak danych dotyczących przenikania leku do mleka kobiecego (patrz punkt 4.3).

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

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu Suvadrio na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Jednak jego właściwości farmakodynamiczne wskazują na niewielkie prawdopodobieństwo takiego wpływu. Podczas leczenia

mogą wystąpić zawroty głowy, co należy wziąć pod uwagę w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania rozuwastatyny są na ogół lekkie i przemijające. Mniej niż 4% pacjentów otrzymujących rozuwastatynę przerwało udział w kontrolowanych badaniach klinicznych z powodu działań niepożądanych.

##### Tabelaryczne zestawienie reakcji niepożądanych

Na podstawie danych z badań klinicznych i obszernego doświadczenia z okresu po wprowadzeniu rozuwastatyny do obrotu przedstawiono w tabeli następujący profil jej działań niepożądanych. Działania niepożądane wymieniono według częstości oraz klasyfikacji układów i narządów (ang. system organ class, SOC).

Częstości określono następująco:

bardzo często ( $\geq 1/10$ )

często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

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

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

bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

**Tabela 2 Działania niepożądane na podstawie badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu rozuwastatyny do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy		
Zaburzenia endokrynologiczne	Cukrzyca <sup>1</sup>				
Zaburzenia psychiczne					Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy			Polineuropatia, utrata pamięci	Neuropatia obwodowa, zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					Kaszel, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie, nudności, ból brzucha		Zapalenie trzustki		Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Żółtaczką, zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, wysypka, pokrzywka			Zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia	Bóle		Miopatia	Ból stawów	Martwicza

mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	mięśniowe		(w tym zapalenie mięśni), rabdomioliza		miopatia o podłożu immunologicznym, zaburzenia ścięgien, niekiedy powikłane zerwaniem
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Krwiomocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia				Obrzęk
<sup>1</sup> Częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI $> 30$ kg/m <sup>2</sup> , zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie)					

Tak, jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość działań niepożądanych zależy od dawki.

### Działanie na nerki

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano białkomocz, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywany testem paskowym. Zwiększenie ilości białka w moczu (od „brak” lub „śląd” do „++” lub więcej) stwierdzano na pewnym etapie leczenia u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących dawki 10 mg i 20 mg oraz u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg.

U pacjentów otrzymujących dawkę 20 mg zwiększenie ilości białka było mniejsze: od „brak” lub „śląd” do „+”. W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub samoistnie przemija podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek. U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano krwiomocz, a badania kliniczne wykazały niewielką jego częstość.

### Działanie na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, ale szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, opisywano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśniowe, miopatię (w tym zapalenie mięśni) oraz rzadko rabdomiolizę z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej.

U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej zwiększy się do wartości  $> 5 \times$  GGN, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

### Działanie na wątrobę

Podobnie, jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające.

Następujące działania niepożądane notowano podczas stosowania niektórych statyn:

- zaburzenia funkcji seksualnych
- w wyjątkowych przypadkach śródmiąższowa choroba płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4)

Częstość zgłaszania rabdomiolizy, ciężkich zdarzeń nerkowych i ciężkich zdarzeń wątrobowych (głównie zwiększona aktywność aminotransferaz) jest większa po podaniu dawki 40 mg.

## Dzieci i młodzież

W trwającym 52 tygodnie badaniu klinicznym zwiększenie aktywności CK >10 x GGN oraz objawy dotyczące mięśni po wysiłku lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowano częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych (patrz punkt 4.4). Poza tym profil bezpieczeństwa stosowania rozuwastatyny u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych był podobny.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie ustalono szczególnego sposobu leczenia przedawkowania. W razie przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo i, jeśli jest to konieczne, zastosować leczenie podtrzymujące. Należy kontrolować czynność wątroby oraz aktywność kinazy kreatynowej. Nie wydaje się, aby hemodializa była skuteczna w leczeniu przedawkowania.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające stężenie lipidów, 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-metyloglutarylokoenzymu 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 oraz hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości cząstek VLDL i LDL.

#### Działanie farmakodynamiczne

Rozuwastatyna zmniejsza podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL (LDL-C), cholesterolu całkowitego (Total-C) i triglicerydów (TG) oraz zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL (HDL-C). Zmniejsza również stężenie ApoB, cholesterolu frakcji nieHDL (nieHDL-C), cholesterolu VLDL (VLDL-C), triglicerydów VLDL (VLDL-TG) i zwiększa stężenie ApoA-I (patrz tabela 3). Rozuwastatyna zmniejsza również wartość wskaźników LDL-C/HDL-C, Total-C/HDL-C, nieHDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

Tabela 3. Reakcja na zastosowaną dawkę u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią typu IIa i IIb (uśredniona zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowych)

Dawka	n	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	nieHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4

10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Działanie lecznicze uzyskuje się 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 dorosłych z hipercholesterolemią i hipertriglicydemią lub bez niej, niezależnie od rasy, płci lub wieku oraz w szczególnych populacjach, takich jak pacjenci z cukrzycą lub pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią.

Łączne dane z badań klinicznych III fazy wykazały skuteczność rozuwastatyny w leczeniu większości pacjentów z hipercholesterolemią typu IIa i IIb (średnie wyjściowe stężenie cholesterolu LDL około 4,8 mmol/l) do uzyskania wartości docelowych, zgodnie z zaleceniami European Atherosclerosis Society (EAS) z 1998 roku. Około 80% pacjentów leczonych dawką 10 mg osiągnęło zalecany w wytycznych EAS cel terapii dla stężenia cholesterolu LDL (<3 mmol/l).

W ramach dużego badania klinicznego 435 pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną otrzymywało od 20 do 80 mg rozuwastatyny w schemacie wymuszonego zwiększania dawki. Wszystkie dawki miały korzystne działanie na stężenie lipidów i pozwoliły na osiągnięcie u pacjenta celu terapii. Po zwiększeniu dawki dobowej do 40 mg (w ciągu 12 tygodni leczenia) stężenie LDL-C zmniejszyło się o 53%. U 33% pacjentów uzyskano stężenie LDL-C, które jest celem terapii wg zaleceń EAS (<3 mmol/l).

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

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

W wielośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą (METEOR), 984 pacjentów w wieku od 45 do 70 lat i z niewielkim ryzykiem choroby wieńcowej serca (określonym jako <10% przez 10 lat w skali ryzyka Framingham), ze średnim stężeniem cholesterolu LDL 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), ale z miażdżycą subkliniczną (wykrywaną pomiarem kompleksu *intima-media* tętnicy szyjnej) przydzielano losowo do grupy otrzymującej przez 2 lata albo 40 mg rozuwastatyny raz na dobę, albo placebo. Rozuwastatyna znacząco zwalniała szybkość progresji maksymalnej grubości błony wewnętrznej i środkowej ścian tętnic szyjnych (CIMT) dla 12 miejsc na tętnicy szyjnej w porównaniu do placebo o -0,0145 mm/rok [95% przedział ufności -0,0196 do -0,0093; p<0,0001]. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła -0,0014 mm/rok (-0,12%/rok – nieistotna) dla rozuwastatyny w porównaniu z progresją +0,0131 mm/rok (1,12%/rok (p<0,0001)) dla placebo. Dotychczas nie wykazano bezpośredniej zależności między zmniejszeniem wartości CIMT a zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Populacja oceniana w badaniu METEOR charakteryzowała się małym ryzykiem choroby wieńcowej serca i nie reprezentowała populacji docelowej dla stosowania rozuwastatyny w dawce 40 mg. Dawkę tę należy przepisywać jedynie pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (patrz punkt 4.2).

W badaniu JUPITER (ang. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) oceniano wpływ rozuwastatyny na występowanie dużych zdarzeń związanych z chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym u 17 802 mężczyzn (w wieku 50 lat i starszych) i kobiet (w wieku 60 lat i starszych).

Uczestników badania przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo (n=8901) lub rozuwastatynę w dawce 20 mg raz na dobę (n=8901), a okres obserwacji wynosił średnio 2 lata.

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

W analizie *post-hoc* podgrupy pacjentów z dużym ryzykiem i początkowym wynikiem w skali Framingham risk score  $>20\%$  (1558 pacjentów) stwierdzono znaczące zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał mięśnia sercowego ( $p=0,028$ ) w grupie otrzymującej rozuwastatynę w porównaniu z grupą placebo. Redukcja ryzyka bezwzględnego w odniesieniu do częstości zdarzeń wyniosła 8,8 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność w tej grupie dużego ryzyka pozostała niezmienną ( $p=0,193$ ). W analizie *post-hoc* podgrupy pacjentów z dużym ryzykiem (łącznie 9302 pacjentów) z wyjściowym ryzykiem SCORE  $\geq 5\%$  (ekstrapolowane dane w celu włączenia pacjentów w wieku powyżej 65 lat) stwierdzono znaczące zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał mięśnia sercowego ( $p=0,0003$ ) w grupie otrzymującej rozuwastatynę w porównaniu z grupą placebo. Redukcja ryzyka bezwzględnego w odniesieniu do częstości zdarzeń wyniosła 5,1 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność w tej grupie dużego ryzyka pozostała niezmienną ( $p=0,076$ ).

W badaniu JUPITER 6,6% pacjentów otrzymujących rozuwastatynę i 6,2% pacjentów otrzymujących placebo przerwało przyjmowanie badanego produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych. Najczęściej przyczyną przerwania leczenia były: bóle mięśni (0,3% w grupie rozuwastatyny i 0,2% w grupie placebo), ból brzucha (0,03% w grupie rozuwastatyny i 0,02% w grupie placebo) oraz wysypka (0,02% w grupie rozuwastatyny i 0,03% w grupie placebo). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, które notowano równie często lub częściej niż w grupie placebo, były zakażenia dróg moczowych (8,7% w grupie rozuwastatyny i 8,6% w grupie placebo), zapalenie nosogardzieli (7,6% w grupie rozuwastatyny i 7,2% w grupie placebo), ból pleców (7,6% w grupie rozuwastatyny i 6,9% w grupie placebo) oraz ból mięśni (7,6% w grupie rozuwastatyny i 6,6% w grupie placebo).

### Dzieci i młodzież

Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślełą próbą, w którym po 12-tygodniowej fazie (n=176, w tym 97 chłopców i 79 dziewcząt) następowała trwająca 40 tygodni faza otwarta, ze zwiększaniem dawki rozuwastatyny (n=173, w tym 96 chłopców i 77 dziewcząt). Pacjenci w wieku od 10 do 17 lat (faza rozwoju wg skali Tannera II-IV, dziewczęta po upływie co najmniej 1 roku od pierwszej miesiączki) z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią otrzymywali przez 12 tygodni 5, 10 lub 20 mg rozuwastatyny na dobę albo placebo, a następnie przez 40 tygodni wszyscy otrzymywali codziennie rozuwastatynę. Na początku badania około 30% pacjentów było w wieku od 10 do 13 lat, a około 17%, 18%, 40% i 25% z nich znajdowało się w fazie rozwoju wg skali Tannera, odpowiednio, II, III, IV i V.

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

Na zakończenie 40-tygodniowej otwartej fazy, w której zwiększano dawkę rozuwastatyny maksymalnie do 20 mg raz na dobę, 70 spośród 173 pacjentów (40,5%) uzyskało docelowe stężenie cholesterolu LDL mniejsze niż 2,8 mmol/l.

Po 52 tygodniach leczenia prowadzonego w ramach badania nie stwierdzono wpływu na, wzrost, masę ciała, wartość BMI lub dojrzewanie płciowe (patrz punkt 4.4). Badanie to (n=176) nie było odpowiednie do porównania rzadkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku.

Działanie rozuwastatyny oceniano również w trwającym 2 lata otwartym badaniu z zastosowaniem dawki zwiększanej aż do osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu (ang. titration-to-goal) u 198

dzieci (88 chłopców i 110 dziewcząt w wieku od 6 do 17 lat, w fazie rozwoju wg skali Tannera <II-V) z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną. Początkową dawką rozuwastatyny dla wszystkich pacjentów było 5 mg raz na dobę. U pacjentów w wieku od 6 do 9 lat (n=64) dawkę można było zwiększać maksymalnie do 10 mg raz na dobę, a u pacjentów w wieku od 10 do 17 lat (n=134) maksymalną dawką było 20 mg raz na dobę.

Po 24 miesiącach stosowania rozuwastatyny średnie procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C (liczone metodą najmniejszych kwadratów, LS) wobec wartości początkowych wyniosło -43% (wyjściowo 236 mg/dl, po 24 miesiącach 133 mg/dl). W każdej grupie wiekowej (6 do <10, 10 do <14 i 14 do <18) średnie procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C wobec wartości początkowych wyniosło, odpowiednio, -43% (234 mg/dl vs 124 mg/dl), -45% (234 mg/dl vs 124 mg/dl) i -35% (241 mg/dl vs 153 mg/dl).

Zastosowanie rozuwastatyny w dawce 5 mg, 10 mg i 20 mg spowodowało również znaczące średnie zmiany w stosunku do wartości początkowych w odniesieniu do następujących wtórnych parametrów lipidowych i lipoproteinowych: HDL-C, TC, nieHDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, nieHDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Każda z tych zmian prowadziła do poprawy parametrów lipidowych i utrzymywała się przez 2 lata.

Po 24 miesiącach leczenia nie stwierdzono wpływu na wzrastanie, masę ciała, wartość BMI lub dojrzewanie płciowe (patrz punkt 4.4).

Europejska Agencja Leków odstąpiła od wymagania przedstawienia wyników badań rozuwastatyny we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznych w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, mieszanej dyslipidemii i w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym (patrz informacja na temat stosowania u dzieci w punkcie 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### **Wchłanianie**

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

### **Dystrybucja**

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

### **Metabolizm**

Rozuwastatyna jest metabolizowana w ograniczonym stopniu (około 10%). Badania metabolizmu *in vitro* z użyciem ludzkich hepatocytów wskazują, że rozuwastatyna jest słabym substratem dla enzymów układu cytochromu P450 biorących udział w metabolizmie. W metabolizmie rozuwastatyny bierze udział głównie izoenzym CYP2C9, a w mniejszym stopniu izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi wykrytymi metabolitami są pochodne N-demetylowe i laktonowe. Metabolit N-demetylowy jest około 50% mniej aktywny niż rozuwastatyna, a metabolit w postaci laktonu uważa się za nieaktywny klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności krążącej reduktazy HGM-CoA.

### **Wydalanie**

Około 90% dawki rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem (zarówno wchłonięta, jak i niewchłonięta substancja czynna), a pozostała część jest wydalana w moczu (około 5% w postaci niezmienionej). Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 19 godzin i nie zwiększa się po podaniu większych dawek. Średnia wartość (geometryczna) klirensu osoczonego wynosi około 50 l/godzinę (współczynnik odchylenia 21,7%). Podobnie, jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wychwyt wątrobowy rozuwastatyny odbywa się przez polipeptyd transportujący aniony organiczne w błonie komórek wątroby: OATP-C. 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.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Wiek i płeć*

Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu wieku i płci na właściwości farmakokinetyczne rozuwastatyny u dorosłych. Wydaje się, że ekspozycja u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną jest podobna lub mniejsza od ekspozycji u dorosłych pacjentów z dyslipidemią (patrz niżej „Dzieci i młodzież”).

### *Rasa*

Badania farmakokinetyki wykazują około 2-krotne zwiększenie średniej wartości AUC i  $C_{max}$  u pacjentów pochodzących z Azji (Japończyków, Chińczyków, Filipińczyków, Wietnamczyków i Koreańczyków) w porównaniu z rasą kaukaską. U ras azjatyckich i hinduskich stwierdza się około 1,3-krotne zwiększenie mediany wartości AUC i  $C_{max}$ . Badania farmakokinetyczne u populacji kaukaskiej i czarnej nie wykazały różnic istotnych klinicznie.

### *Zaburzenia czynności nerek*

W badaniach u osób z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodna do umiarkowanej choroba nerek nie wpływa na stężenie rozuwastatyny lub N-demetylowego metabolitu w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $<30$  ml/min) stwierdzono 3-krotne zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i 9-krotne zwiększenie stężenia jej N-demetylowego metabolitu w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. U pacjentów poddawanych hemodializie stężenie rozuwastatyny w stanie stacjonarnym było o około 50% większe niż u zdrowych ochotników.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o różnym nasileniu nie stwierdzono zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę u pacjentów z 7 lub mniej punktami w skali Childa-Pugha. Jednak u dwóch pacjentów z 8 i 9 punktami w skali Childa-Pugha stwierdzono co najmniej 2-krotne zwiększenie ekspozycji w porównaniu z pacjentami należącymi do grup z mniejszą liczbą punktów w skali Childa-Pugha. Brak danych dotyczących pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Childa-Pugha.

### *Polimorfizm genetyczny*

W wychwytywaniu przez wątrobę inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, biorą udział białka transportowe OATP1B1 i BCRP. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 (OATP1B1) i (lub) ABCG2 (BCRP) istnieje ryzyko zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. Polimorfizm w genie kodującym SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421 AA wiąże się z większą ekspozycją na rozuwastatynę (AUC) niż u osób z genotypem SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. Tak szczegółowe genotypowanie nie stanowi elementu praktyki klinicznej, ale u pacjentów z rozpoznaniem polimorfizmu tego rodzaju zaleca się stosowanie rozuwastatyny w mniejszej dawce dobowej.

### *Dzieci i młodzież*

Dwa badania farmakokinetyczne z zastosowaniem rozuwastatyny (w tabletkach) u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat lub od 6 do 17 lat (łącznie 214 pacjentów) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wykazały, że ekspozycja w tej grupie pacjentów jest porównywalna lub mniejsza niż ekspozycja obserwowana u dorosłych pacjentów. W okresie 2 lat ekspozycja na rozuwastatynę była przewidywalna w odniesieniu do dawki i czasu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i możliwego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania

szczególnego zagrożenia dla ludzi. Nie przeprowadzono szczególnych badań wpływu na aktywność kanału potasowego hERG. Działaniami niepożądanymi, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, ale występowały u zwierząt przy ekspozycji zbliżonej do uzyskiwanej podczas leczenia, były: stwierdzane w badaniach toksyczności po wielokrotnym dawkowaniu zmiany histopatologiczne w wątrobie (prawdopodobnie na skutek działania farmakologicznego rozuwastatyny) u myszy i szczurów oraz w mniejszym stopniu wpływ na pęcherzyk żółciowy u psów (ale nie u małą). Ponadto toksyczne działanie większych dawek leku na jądra obserwowano u małą i psów.

W badaniach na szczurach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję, polegający na zmniejszeniu wielkości miotu, masy ciała i przeżycia nowonarodzonych szczurów. Działanie to obserwowano po podaniu dawek toksycznych dla matki, gdy ekspozycja ogólnoustrojowa była kilkakrotnie większa niż po podaniu dawki leczniczej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza bezwodna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana  
Skrobia kukurydziana  
Talk  
Sodu stearylofumaratan

#### **Otoczka**

Hypromeloza  
Mannitol  
Makrogol 6000  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Talk

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.  
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki z HDPE wynosi 3 miesiące.

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

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku, zawierają 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98, 100 tabletek powlekanych  
Butelki z HDPE z zakrętką z PP zawierającą środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku, zawierają 30 i 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl, Austria

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Suvaridio, 5 mg	Pozwolenie nr 16945
Suvaridio, 10 mg	Pozwolenie nr 16946
Suvaridio, 20 mg	Pozwolenie nr 16947
Suvaridio, 40 mg	Pozwolenie nr 16948

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.06.2010 r.

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

29.12.2016 r.