

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zahron, 15 mg, tabletki powlekane

Zahron, 30 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 15 mg lub 30 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej).

Każda tabletkę zawiera odpowiednio 134,5 mg lub 268,9 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Tabletkę 15 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe, tabletkę koloru blado-żółtego, o średnicy 8 mm, z wytłoczonym symbolem "15" na jednej stronie oraz

^
"15" na drugiej stronie.

Tabletkę 30 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę koloru blado-żółtego, o średnicy 10 mm, z wytłoczonym symbolem "30" na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie hipercholesterolemii

U dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z pierwotną hipercholesterolemią (typu IIa, w tym z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią) lub mieszaną dyslipidemią (typu IIb), jako uzupełnienie diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające.

Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia, jako uzupełnienie diety i innych sposobów leczenia obniżającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Zapobieganie poważnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy uznano za wysokie (patrz punkt 5.1), razem z działaniami mającymi na celu ograniczenie pozostałych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Produkt Zahron może być podawany o każdej porze dnia, niezależnie od posiłków.

Dla dawek, które nie mogą być zastosowane z użyciem produktu o danej mocy farmaceutycznej, dostępne są inne moce farmaceutyczne tego produktu leczniczego.

Leczenie hipercholesterolemii

Zalecana dawka początkowa to 5 lub 10 mg, doustnie, raz na dobę, zarówno u pacjentów, u których nie stosowano wcześniej innych leków z grupy statyn, jak również u pacjentów stosujących dotychczas inne inhibitory reduktazy HMG-CoA. Ustalając dawkę początkową, należy uwzględnić stężenie cholesterolu oraz ryzyko wystąpienia w przyszłości chorób sercowo-naczyniowych u danego pacjenta, jak również ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz poniżej). Jeśli jest to konieczne, po 4 tygodniach dawkę można zwiększyć o jeden poziom (patrz punkt 5.1).

Z powodu zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych po podaniu dawki 40 mg w porównaniu ze stosowaniem mniejszych dawek (patrz punkt 4.8) ostateczne zwiększenie dawki do 30 mg lub do dawki maksymalnej 40 mg można rozważyć jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego (szczególnie pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią), u których nie uzyskano spodziewanego celu terapii po zastosowaniu dawki 20 mg. i którzy pozostają pod rutynową kontrolą (patrz punkt 4.4). Zaleca się, aby wprowadzanie dawki 30 mg lub 40 mg odbywało się pod kontrolą specjalisty.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

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

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku u dzieci powinno być prowadzone przez specjalistę.

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

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

- U dzieci w wieku od 6 do 9 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zwykle stosuje się dawki w zakresie 5 – 10 mg doustnie raz na dobę. Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dawek większych niż 10 mg w tej grupie wiekowej.
- U dzieci w wieku od 10 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zwykle stosuje się dawki w zakresie 5–20 mg doustnie raz na dobę. Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dawek większych niż 20 mg w tej grupie wiekowej.

Zwiększanie dawki powinno odbywać się na podstawie indywidualnej odpowiedzi i tolerancji dzieci na leczenie, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem i w czasie leczenia rozuwastatyną u dzieci i młodzieży należy stosować standardową dietę mającą na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu.

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

Tabletki 30 mg i 40 mg nie są odpowiednie do stosowania u dzieci i młodzieży.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Zahron u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

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

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min), to 5 mg. Stosowanie dawek 30 mg i 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie produktu Zahron u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest przeciwwskazane, niezależnie od dawki. (Patrz punkty 4.3 i 5.2).

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Nie stwierdzono zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę u pacjentów z 7 punktami lub mniejszą liczbą punktów w skali Child-Pugh. Natomiast zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na rozuwastatynę obserwowano u pacjentów z 8 lub 9 punktami w skali Child-Pugh (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć przeprowadzenie oceny czynności nerek (patrz punkt 4.4). Brak danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh. Stosowanie produktu Zahron jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci różnych ras

U pacjentów pochodzących z Azji stwierdzano zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na rozuwastatynę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). U pacjentów pochodzących z Azji zalecana dawka początkowa to 5 mg. Stosowanie dawek 30 mg i 40 mg jest przeciwwskazane u tych pacjentów.

Polimorfizm genetyczny

Znane są konkretne typy polimorfizmu genetycznego, które mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których występuje tego typu polimorfizm zalecane jest stosowanie mniejszej dawki dobowej rozuwastatyny.

Dawkowanie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii to 5 mg (patrz punkt 4.4).

Stosowanie dawek 30 mg i 40 mg jest przeciwwskazane u niektórych pacjentów z tej grupy (patrz punkt 4.3).

Terapia współlistniejąca

Rozuwastatyna jest substratem dla różnych białek transportujących (np. OATP1B1 oraz BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rabdomiolizy) jest zwiększone, gdy rozuwastatyna jest podawana równocześnie z pewnymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu z powodu interakcji z tymi białkami transportującymi (np. z cyklosporyną oraz niektórymi inhibitorami proteaz, w tym kombinacjami rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5). Zaleca się, aby lekarz rozważając stosowanie innych produktów leczniczych jednocześnie z produktem Zahron, zapoznał się z charakterystyką produktu leczniczego tych leków.

Gdy tylko jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych, a w razie konieczności, należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania rozuwastatyny. W sytuacjach, gdy nie da się uniknąć stosowania tych produktów leczniczych równocześnie z rozuwastatyną, należy dokładnie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z terapii równoległej oraz dostosowanie dawkowania rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Zahron jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na rozuwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym z niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy lub zwiększeniem aktywności którejkolwiek z nich przekraczającym 3 krotnie górną granicę 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 i karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod zapobiegania ciąży;

Stosowanie produktu w dawkach 30 mg i 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnikami predysponującymi do występowania miopatii lub rabdomiolizy. Należą do nich:

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny, zwłaszcza dawką 40 mg, obserwowano przemijające lub sporadyczne występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywanej testem paskowym. Nie wykazano, aby występowanie proteinurii poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony nerek po dopuszczeniu leku do obrotu jest większa w przypadku stosowania dawki 40 mg. U pacjentów otrzymujących dawkę 30 mg lub 40 mg należy rozważyć przeprowadzenie oceny czynności nerek podczas rutynowej wizyty kontrolnej.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę, zwłaszcza w dawkach >20 mg, zgłaszano efekty oddziaływania na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatia oraz rzadko rabdomioliza. Bardzo rzadkie przypadki rabdomiolizy zgłaszano po zastosowaniu jednocześnie ezetymibu i inhibitora reduktazy HMG-CoA. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków, ponieważ nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (patrz punkt 4.5).

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania rabdomiolizy związanej ze stosowaniem rozuwastatyny po wprowadzeniu do obrotu jest większa w przypadku stosowania dawki 40 mg.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Nie należy badać aktywności kinazy kreatynowej (CK) po intensywnym wysiłku fizycznym lub, kiedy występują inne czynniki mogące zwiększać aktywności CK, co może prowadzić do nieprawidłowej interpretacji wyniku badania. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność kinazy kreatynowej była znacznie zwiększona (>5 x GGN), po 5-7 dniach należy wykonać badanie kontrolne. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli w badaniu kontrolnym CK >5 x GGN.

Przed rozpoczęciem leczenia

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

- zaburzenia czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny,
- wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-

- CoA lub leków z grupy fibratów,
- nadużywanie alkoholu,
- wiek >70 lat,
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia substancji czynnej w surowicy (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2),
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

U takich pacjentów należy rozważyć ryzyko i możliwe korzyści leczenia, a w trakcie leczenia zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjenta. Jeśli u pacjenta w badaniu wykonanym przed leczeniem stwierdza się znacznie zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej (>5 x GGN), nie należy rozpoczynać terapii.

W trakcie leczenia

Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie powiadomił lekarza, jeśli wystąpią bóle mięśni z nieznanych przyczyn, 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 znacznie 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), leczenie należy przerwać. Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie produktu Zahron lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej możliwej dawce z zachowaniem ścisłej kontroli stanu pacjenta. Jeśli u pacjenta nie występują objawy kliniczne, nie jest konieczna rutynowa kontrola aktywności kinazy kreatynowej. Podczas przyjmowania lub po zakończeniu przyjmowania statyn, w tym rozuwastatyny, bardzo rzadko zgłaszano martwiczą miopatię o podłożu immunologicznym (IMNM - *immunosależna miopatia martwicza*). Klinicznie IMNM charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej w surowicy, które to objawy utrzymują się pomimo zaprzestania leczenia statynami.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych na małej grupie pacjentów otrzymujących rozuwastatynę razem z innymi lekami, nie wykazano zwiększonego działania na mięśnie szkieletowe. Jednakże u pacjentów leczonych jednocześnie innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA, pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, lekami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli, inhibitorami proteazy oraz antybiotykami makrolidowymi stwierdzono zwiększoną częstość występowania zapalenia mięśni i miopatii. Gemfibrozyl stosowany jednocześnie z innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i gemfibrozylu. Należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze zmiany stężenia lipidów i ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem rozuwastatyny i leków z grupy fibratów lub kwasu nikotynowego. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny w dawkach 30 mg i 40 mg oraz leków z grupy fibratów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Produktu leczniczego Zahron nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo, a także w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego jest konieczne, należy przerwać leczenie statynami na cały okres leczenia kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w

tym niektórych zakończonych zgonem) wśród pacjentów leczonych skojarzeniem kwasu fusydowego i statyn (patrz punkt 4.5). Pacjentowi należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni, natychmiast zgłosił się do lekarza.

Leczenie statyną można wznowić po upływie siedmiu dni od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest długotrwałe podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego, np. w przypadku leczenia ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Zahron i kwasu fusydowego należy rozważyć dla każdego przypadku osobno i powinno ono przebiegać pod ścisłym nadzorem lekarza.

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

Wpływ na czynność wątroby

Produkt Zahron, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) z chorobą wątroby w wywiadzie.

Zaleca się wykonanie badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i 3 miesiące po jego rozpoczęciu. Jeżeli aktywność aminotransferaz w surowicy jest ponad 3-krotnie większa niż górna granica normy, leczenie należy przerwać lub zmniejszyć dawkę produktu Zahron. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony wątroby (głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych) po wprowadzeniu leku do obrotu, jest większa w przypadku stosowania dawki 40 mg. U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią spowodowaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym, przed rozpoczęciem terapii produktem Zahron należy przeprowadzić odpowiednie leczenie choroby podstawowej.

Rasa

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

Inhibitory proteazy

U pacjentów przyjmujących rozuwastatynę równoległe z różnymi inhibitorami proteaz w skojarzeniu z rytonawirem obserwowano zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na rozuwastatynę. Należy rozważyć zarówno korzyść wynikającą ze zmniejszenia stężeń lipidów wskutek stosowania rozuwastatyny u pacjentów z zakażeniem HIV przyjmujących inhibitory proteaz jak i możliwość zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych inhibitorami proteaz. Równoczesne stosowanie z niektórymi inhibitorami proteaz nie jest zalecane, o ile dawkowanie rozuwastatyny nie zostanie dostosowane (patrz punkty 4.2 oraz 4.5).

Nietolerancja laktozy

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Śródmiąższowe zapalenie płuc

W wyjątkowych przypadkach donoszono o występowaniu śródmiąższowego zapalenia płuc podczas

stosowania niektórych statyn, szczególnie podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.8). Występujące objawy mogą obejmować duszności, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, spadek masy ciała i gorączkę). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęło się śródmiąższowe zapalenie płuc, należy przerwać leczenie statynami.

Cukrzyca

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

W przeprowadzonym badaniu JUPITER, całkowita częstość zgłaszanych przypadków cukrzycy wyniosła 2,8% u pacjentów przyjmujących rozuwastatynę oraz 2,3% u pacjentów przyjmujących placebo, w większości u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Dzieci i młodzież

Ocenę wzrostu, masy ciała, wskaźnika masy ciała BMI (body mass index) i stopnia rozwoju drugorzędowych cech płciowych według skali Tannera u dzieci w wieku od 6 do 17 lat stosujących rozuwastatynę przeprowadzono tylko dla 2-letniego okresu leczenia. Po dwóch latach stosowania leczenia w ramach badań klinicznych, nie stwierdzono wpływu na wzrost, masę ciała, wskaźnik BMI ani na dojrzałość płciową (patrz punkt 5.1).

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

Barwniki azowe

Ze względu na obecność w składzie żółcieni chinolinowej (E 104), produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ jednocześnie stosowanych leków na rozuwastatynę

Inhibitory białek transportujących: Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportujących, w tym dla wątrobowego transportera wychwytyjącego OATP1B1 oraz dla transportera wypływu odkomórkowego BCRP. Jednoczesne podawanie rozuwastatyny z produktami leczniczymi, które są inhibitorami tych białek transportujących może powodować zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu oraz zwiększenie ryzyka rozwoju miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 4.5 Tabela 1).

Cyklosporyna: W trakcie jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i cyklosporyny, pole powierzchni

pod krzywą (AUC) rozuwastatyny było w przybliżeniu 7-krotne większe niż u zdrowych ochotników (patrz Tabela 1). Stosowanie rozuwastatyny jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących równocześnie cyklosporynę (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływało na stężenie cyklosporyny w osoczu.

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

Gemfibrozyl i inne leki zmniejszające stężenie lipidów. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powodowało 2-krotne zwiększenie maksymalnego stężenia rozuwastatyny C_{max} oraz powierzchni pola pod krzywą (AUC) (patrz punkt 4.4).

W oparciu o wyniki z przeprowadzonych specyficznych badań interakcji nie należy się spodziewać wystąpienia istotnych farmakokinetycznych interakcji z fenofibratem, jednakże mogą wystąpić interakcje farmakodynamiczne. Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz gemfibrozylu, fenofibratu lub innych leków z grupy fibratów oraz niacyny (kwasu nikotynowego) w dawce zmniejszającej stężenie lipidów (1 g na dobę lub większej) zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii, prawdopodobnie dlatego, że leki te same mogą powodować miopatię. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny w dawkach 30 mg i 40 mg oraz leków z grupy fibratów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). Ponadto, u tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać od dawki 5 mg.

Ezetymib: Jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu powodowało 1,2-krotne zwiększenie AUC dla rozuwastatyny u pacjentów z hipercholesterolemią (Tabela 1). Nie można jednak wykluczyć interakcji farmakodynamicznej między rozuwastatyną a ezetymibem pod względem występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Leki zobojętniające sok żołądkowy: Jednoczesne podawanie rozuwastatyny i zawiesiny zobojętniającej sok żołądkowy zawierającej wodorotlenek glinu i magnezu, powodowało zmniejszenie stężenia rozuwastatyny w osoczu mniej więcej o 50%. Działanie to było słabsze, gdy leki zobojętniające sok żołądkowy były przyjmowane 2 godziny po zastosowaniu rozuwastatyny. Nie przeprowadzono badań, jakie jest znaczenie tej interakcji w praktyce klinicznej.

Erytromycyna. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powoduje zmniejszenie powierzchni pola pod krzywą AUC rozuwastatyny o 20% i stężenia maksymalnego C_{max} rozuwastatyny o 30%. Ta interakcja może być spowodowana nasileniem motoryki przewodu pokarmowego po zastosowaniu erytromycyny.

Enzymy układu cytochromu P450. Z badań *in vivo* oraz *in vitro* wynika, że rozuwastatyna nie ma

działania hamującego ani indukującego izoenzymy układu cytochromu P450. Ponadto enzymy te wykazują słabe powinowactwo do rozuwastatyny. Z tego względu nie wydaje się, aby występowały interakcje międzylekowe wynikające z metabolizmu przy udziale cytochromu P450. Nie stwierdzono występowania klinicznie istotnych interakcji z flukonazolem (inhibitor CYP 2C9 i CYP 3A4) ani ketokonazolem (inhibitor CYP 2A6 i CYP 3A4).

Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz także Tabela 1): Gdy konieczne jest podawanie rozuwastatyny równoległe z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zwiększają ekspozycję na rozuwastatynę, dawki rozuwastatyny powinny zostać dostosowane. Zaleca się, aby lekarze prowadzący, rozważając stosowanie innych produktów leczniczych jednocześnie z produktem Zahron, zapoznali się z charakterystyką produktu leczniczego dla tych leków.

Należy rozpocząć od dawki rozuwastatyny 5 mg raz na dobę, jeżeli spodziewany wzrost ekspozycji (AUC) jest około 2-krotny lub wyższy. Należy dostosować maksymalną dawkę dobową rozuwastatyny tak, aby spodziewana ekspozycja na rozuwastatynę nie przekroczyła ekspozycji przy stosowaniu dawki dobowej 40 mg rozuwastatyny przyjmowanej bez wchodzących w interakcje produktów leczniczych. Na przykład dawka rozuwastatyny 20 mg z gemfibrozylem (1,9-krotny wzrost ekspozycji) oraz dawka rozuwastatyny 10 mg przy jednoczesnym podawaniu atazanawiru/rytonawiru (3,1-krotny wzrost ekspozycji).

Tabela 1. Wpływ równoległe stosowanych produktów leczniczych na ekspozycję na rozuwastatynę (AUC; w kolejności malejącego stopnia zwiększenia ekspozycji) na podstawie danych z opublikowanych badań klinicznych

Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC dla rozuwastatyny*
Cyklosporyna 75 mg dwa razy/dobę do 200 mg dwa razy/dobę, przez 6 miesięcy	10 mg raz/dobę, przez 10 dni	7,1-krotnie ↑
Atazanawir 300 mg / rytonawir 100 mg raz/dobę, przez 8 dni	10 mg, dawka pojedyncza	3,1-krotnie ↑
Symeprewir 150 mg raz/dobę, przez 7 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,8-krotnie ↑
Lopinawir 400 mg / rytonawir 100 mg dwa razy/dobę, przez 17 dni	20 mg raz/dobę, przez 7 dni	2,1-krotnie ↑
Klopidogrel 300 mg dawka nasycająca, następnie 75 mg po 24 godzinach	20 mg, dawka pojedyncza	2-krotnie ↑
Gemfibrozyl 600 mg dwa razy/dobę, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	1,9-krotnie ↑
Eltrombopag 75 mg raz/dobę, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,6-krotnie ↑
Darunawir 600 mg / rytonawir 100 mg dwa razy/dobę, przez 7 dni	10 mg raz/dobę, 7 dni	1,5-krotnie ↑
Typranawir 500 mg / rytonawir 200 mg dwa razy/dobę, przez 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4-krotnie ↑
Dronedaron 400 mg dwa razy/dobę	Niedostępny	1,4-krotnie ↑
Itrakonazol 200 mg raz/dobę, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4-krotnie ↑**
Ezetymib 10 mg raz/dobę, przez 14 dni	10 mg, raz/dobę, przez 14 dni	1,2-krotnie ↑**
Fosamprenawir 700 mg / rytonawir 100 mg	10 mg, dawka pojedyncza	↔

dwa razy/dobę, przez 8 dni		
Alelitazar 0,3 mg, przez 7 dni	40 mg, przez 7 dni	↔
Sylimaryna 140 mg trzy razy/dobę, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	↔
Fenofibrat 67 mg trzy razy/dobę, przez 7 dni	10 mg, przez 7 dni	↔
Ryfampicyna 450 mg raz/dobę, przez 7 dni	20 mg, dawka pojedyncza	↔
Ketokonazol 200 mg dwa razy/dobę, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	↔
Flukonazol 200 mg raz/dobę, przez 11 dni	80 mg, dawka pojedyncza	↔
Erytromycyna 500 mg cztery razy/dobę, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	20% ↓
Baicalin 50 mg trzy razy/dobę, przez 14 dni	20 mg, dawka pojedyncza	47% ↓
<p>*Dane podane jako krotność zmiany przedstawiają prostą proporcję między ekspozycją na rozuwastatynę podczas równoczesnego stosowania z innymi lekami a ekspozycją podczas podawania samej tylko rozuwastatyny. Dane podane jako zmiana względna wyrażona w % przedstawiają procentową zmianę względem ekspozycji podczas stosowania samej tylko rozuwastatyny. Zwiększenie zostało oznaczone symbolem “↑”, brak zmiany - symbolem “↔”, a zmniejszenie – symbolem “↓”.</p> <p>**Przeprowadzono szereg badań interakcji dla różnych dawek rozuwastatyny, w tabeli przedstawiono najbardziej istotną proporcję.</p>		

Wpływ rozuwastatyny na jednocześnie stosowane produkty lecznicze

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

Doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza (HTZ): Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) etynyloestradolu i norgestrelu odpowiednio o 26 i 34%. Zwiększone stężenie leku w osoczu należy uwzględnić podczas ustalania dawki środka antykoncepcyjnego. Brak jest jakichkolwiek danych farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i HTZ, dlatego nie można wykluczyć podobnego działania. Niemniej jednak takie połączenie leków było stosowane i dobrze tolerowane przez wiele pacjentek biorących udział w badaniach klinicznych.

Inne produkty lecznicze:

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

Kwas fusydowy: Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone gdy podawany ogólnoustrojowo kwas fusydowy jest stosowany jednocześnie ze statynami. Mechanizm tej interakcji

(niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny czy farmakokinetyczny, czy zarówno farmakodynamiczny, jak i farmakokinetyczny) nie jest jeszcze znany. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym kilku zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących takie skojarzenie leków. Jeśli podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, stosowanie rozuwastatyny należy przerwać na cały okres leczenia kwasem fusydowym. Patrz także punkt 4.4.

Dzieci i młodzież: Badania interakcji zostały przeprowadzone tylko u pacjentów dorosłych. Zakres i stopień interakcji u dzieci i młodzieży nie są znane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży. Ze względu na to, że cholesterol oraz inne produkty jego przemiany są niezbędne do prawidłowego rozwoju płodu, ryzyko wynikające ze stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA przewyższa korzyści wynikające z leczenia w okresie ciąży. Badania przeprowadzane na zwierzętach dostarczają nieliczne dowody toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli podczas stosowania tego produktu leczniczego pacjentka zajdzie w ciążę, należy niezwłocznie przerwać leczenie. Rozuwastatyna jest wydzielana z mlekiem karmiących samic szczura. Nie ma danych dotyczących wydzielania z mlekiem kobiet karmiących (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem rozuwastatyny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Na podstawie właściwości farmakodynamicznych rozuwastatyny wydaje się mało prawdopodobne, aby wywierała taki wpływ. W czasie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy, co należy wziąć pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występujące po zastosowaniu rozuwastatyny są najczęściej łagodne i przemijające. W kontrolowanych badaniach klinicznych mniej niż 4% pacjentów otrzymujących rozuwastatynę przerwało udział w badaniu ze względu na wystąpienie działań niepożądanych.

Lista działań niepożądanych leku przedstawiona w postaci tabelarycznej

Na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych oraz bogatego doświadczenia stosowania leku po wprowadzeniu do obrotu, w poniższej tabeli przedstawiono profil działań niepożądanych rozuwastatyny. Działania niepożądane wymienione poniżej zostały uszeregowane według częstości ich występowania oraz zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją: Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

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

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

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

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

Tabela 2. Niepożądane działania leku na podstawie danych z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku 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 włącznie z obrzękiem naczynioruchowym		
Zaburzenia endokrynologiczne	cukrzyca ¹				
Zaburzenia psychiczne					depresja
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy			polineuropatia, upośledzenie pamięci	neuropatia obwodowa, zaburzenia snu (w tym bezsenność oraz koszmary senne)
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			zwiększone stężenie aminotransferaz wątrobowych	żółtaczka, zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka, pokrzywka			Zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i	ból mięśni		miopatia (w tym zapalenie mięśni), rabdomioliza	bóle stawów	choroby ścięgien, czasem powikłane

tkanki łącznej					zerwaniem. immunozależna miopatia martwicza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				krwimocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie				obrzęk
¹ częstość występowania będzie zależna od obecności czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m ² , podwyższone stężenie trójglicerydów we krwi, 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 nerki: U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, stwierdzanej testem paskowym. Podczas leczenia dawkami 10 lub 20 mg u mniej niż 1% pacjentów a podczas leczenia dawką 40 mg u około 3% pacjentów stwierdzano zmianę zawartości białka w moczu z „brak” lub „śladowa” na „++” lub więcej w teście paskowym. Po zastosowaniu dawki 20 mg stwierdzano zmianę zawartości białka w moczu z „brak” lub „śladowa” na „+”. W większości przypadków proteinuria zmniejsza się lub przemija w trakcie kontynuacji 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 hematurii, jednak dane z badań klinicznych wskazują, że jej częstość jest mała.

Wpływ na mięśnie szkieletowe: U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę, zwłaszcza w dawkach >20 mg, zgłaszano efekty oddziaływania na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatia (w tym zapalenie mięśni) oraz rzadko rabdomioliza z lub bez ostrej niewydolności nerek.

U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę stwierdzono zależny od dawki wzrost aktywności kinazy kreatynowej. W większości przypadków był on łagodny, bezobjawowy i przemijający. W przypadku wzrostu aktywności kinazy kreatynowej (>5 x GGN) leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

Wpływ na wątrobę: U niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących rozuwastatynę obserwowano, podobnie jak po zastosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, zależny od dawki wzrost aktywności aminotransferaz. W większości przypadków był on łagodny, bezobjawowy i przemijający.

Poniższe działania niepożądane obserwowano podczas stosowania niektórych statyn:

- Zaburzenia seksualne
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc, szczególnie podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania rabdomiolizy, ciężkich działań niepożądanych ze strony nerek i wątroby (głównie wzrost aktywności aminotransferaz) jest większa w przypadku stosowania dawki 40 mg.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, faks: + 48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma ustalonego sposobu postępowania w razie przedawkowania. W przypadku przedawkowania należy stosować leczenie objawowe, a w razie konieczności 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, i prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości LDL i VLDL.

Działanie farmakodynamiczne

Rozuwastatyna zmniejsza podwyższone stężenie frakcji cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego i trójglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji cholesterolu HDL. Rozuwastatyna zmniejsza również stężenie lipoproteiny ApoB, frakcji nie-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i zwiększa stężenie lipoproteiny ApoA-I (tabela 3). Rozuwastatyna zmniejsza również współczynniki LDL-C/HDL-C, całkowitego C/HDL-C, nie-HDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

Tabela 3. Reakcja na zastosowaną dawkę leku u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią typu IIa i IIb (uśredniona zmiana procentowa 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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Rozuwastatyna jest skuteczna u pacjentów z hipercholesterolemią, zarówno gdy towarzyszy jej hipertriglicydemia jak i bez hipertriglicydemii, niezależnie od rasy, płci, wieku, występowania chorób dodatkowych, takich jak cukrzyca, rodzinna hipercholesterolemia.

Dane połączone z badań klinicznych fazy III wykazały skuteczność rozuwastatyny w leczeniu większości pacjentów z hipercholesterolemią typu IIa i IIb (średnie podstawowe stężenie LDL-C około 4,8 mmol/l) zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Arteriosklerozy (EAS, 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, 435 pacjentom z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią, podawano od 20 do 80 mg rozuwastatyny, zwiększając dawkę w sposób wymuszony. Wszystkie dawki wykazały korzystny wpływ 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, osiągnięto u 33% pacjentów.

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

W badaniach klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów wykazano, że podawanie rozuwastatyny jednocześnie z fenofibratem skuteczniej zmniejsza stężenie trójglicerydów oraz stosowanie jednocześnie z kwasem nikotynowym zwiększa stężenie HDL-C (patrz punkt 4.4).

W wieloośrodkowym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i z placebo w grupie kontrolnej (METEOR), 984 pacjentów w wieku od 45 do 70 lat, z małym ryzykiem choroby wieńcowej (zdefiniowanym jako <10% przez okres 10 lat w skali Framingham), u których średnie stężenie LDL-C wynosiło 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), z subkliniczną miażdżycą naczyń tętniczych (stwierdzoną za pomocą pomiaru grubości ściany tętnicy szyjnej CIMT - *ang. Carotid Intima Media Thickness*), randomizowano do grupy otrzymującej rozuwastatinę w dawce 40 mg na dobę lub placebo, przez okres 2 lat. Rozuwastatyna znacznie zmniejszała szybkość progresji zmian maksymalnej CIMT mierzonej w 12 miejscach tętnicy szyjnej, w porównaniu do placebo (przedział ufności 95% -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$). Zmiana w stosunku do wartości początkowych wynosiła -0,0014 mm/rok (0,12%/rok – nieznamienne) dla rozuwastatyny i progresja o +0,0131 mm/rok (1,12%/rok ($p < 0,0001$)) dla placebo. Nie wykazano bezpośredniego związku pomiędzy zmniejszeniem CIMT i redukcją ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ryzyko choroby wieńcowej w grupie pacjentów biorących udział w badaniu METEOR było małe. Nie była to reprezentatywna grupa do stosowania rozuwastatyny 40 mg. Dawka 40 mg powinna być przepisywana tylko pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.2).

W badaniu *Justification for the Use of Statins In Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER), wpływ rozuwastatyny na występowanie dużych zdarzeń związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi o charakterze miażdżycowym został oceniony u 17802 mężczyzn (≥ 50 lat) i kobiet (≥ 60 lat).

Uczestnicy badania byli losowo przypisani do grupy otrzymującej placebo ($n=8901$) lub do grupy stosującej rozuwastatinę w dawce 20 mg raz na dobę ($n=8901$) a średni czas trwania badania wyniósł 2 lata.

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

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

W badaniu JUPITER, 6,6% pacjentów otrzymujących rozuwastatinę i 6,2% otrzymujących placebo przerwało badanie ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania terapii były: ból mięśni (0,3% w grupie otrzymującej rozuwastatinę, 0,2% w grupie placebo), ból brzucha (0,03% w grupie otrzymującej

rozuwastatynę, 0,02% w grupie placebo) i wysypka (0,02% w grupie otrzymującej rozuwastatynę, 0,03% w grupie placebo). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi z częstością większą lub zbliżoną do tej obserwowanej w przypadku placebo były infekcje układu moczowego (8,7% w grupie otrzymującej rozuwastatynę, 8,6% w grupie placebo), zapalenia jamy nosowej i gardła (7,6% w przypadku rozuwastatyny, 7,2% w przypadku placebo), ból pleców (7,6% w grupie otrzymującej rozuwastatynę, 6,9% w grupie placebo) i ból mięśni (7,6% w przypadku rozuwastatyny, 6,6% w grupie placebo).

Dzieci i młodzież

W 12-tygodniowym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślełą próbą i z placebo w grupie kontrolnej (n=176, 97 chłopców i 79 dziewcząt) a następnie w 40-tygodniowej (n=173, 96 chłopców i 77 dziewcząt), otwartej fazie badania, polegającej na zwiększaniu dawki rozuwastatyny, pacjentom w wieku 10-17 lat (II-V faza rozwoju płciowego według skali Tannera, dziewczęta, u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki) 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 10-13 lat i około 17%, 18%, 40% i 25% było odpowiednio w II, III, IV lub V fazie rozwoju płciowego według skali Tannera.

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

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

Po 52 tygodniach leczenia w ramach badania nie stwierdzono wpływu na wzrost, masę ciała, wskaźnik BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 4.4). Badanie to (n=176) nie służyło do porównania rzadkich działań niepożądanych produktu leczniczego.

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

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

Stosując rozuwastatynę w dawkach 5 mg, 10 mg oraz 20 mg osiągnięto również statystycznie istotne średnie zmiany względem wartości wyjściowych następujących drugorzędowych zmiennych w postaci lipidów i lipoprotein: HDL-C, TC, nie-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, nie-HDL

C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Zmiana każdej z tych zmiennych prowadziła w kierunku potwierdzającym polepszenie profilu lipidowego i utrzymywała się przez ponad 2 lata.

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

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań rozuwastatyny we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, mieszanej dyslipidemii pierwotnej oraz w zapobieganiu zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.2 Stosowanie u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Metabolizm: Rozuwastatyna jest metabolizowana w niewielkim stopniu (10%). W badaniach metabolizmu *in vitro* z użyciem ludzkich hepatocytów wykazano, że rozuwastatyna ma małe powinowactwo do enzymów układu cytochromu P450. Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie rozuwastatyny jest CYP 2C9, w mniejszym stopniu, izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi wykrytymi metabolitami są 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 niezmięnionej z kałem (zarówno dawka wchłonięta, jak i nie wchłonięta). Pozostała część jest wydalana z moczem. Około 5% jest wydalane z moczem w postaci niezmięnionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 19 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zwiększa się, gdy podaje się większe dawki. Średni klirens osoczowy wynosi około 50 l/h (współczynnik odchylenia 21,7%). Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wychwytywanie rozuwastatyny przez komórki wątroby odbywa się przez OATP-C - związek transportowy w błonie komórki wątroby. Jest to ważny związek w procesie eliminacji rozuwastatyny w wątrobie.

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

Rasa: U pacjentów rasy azjatyckiej (pochodzących z Japonii, Chin, Filipin, Wietnamu i Korei) stwierdzono około 2-krotne zwiększenie mediany AUC oraz C_{max} , w porównaniu z rasą zachodnio-kaukaską. U Hindusów występuje około 1,3-krotne zwiększenie mediany AUC i C_{max} . Badania farmakokinetyczne nie wykazały istotnych klinicznie różnic pomiędzy rasą kaukaską a rasą czarną.

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

Niewydolność wątroby: W badaniu z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o różnym stopniu 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 z 8 i z 9 punktami 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 mających powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh.

Polimorfizm genetyczny: Rozmieszczenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, związane jest z czynnością białek transportujących OATP1B1 oraz BCRP. U pacjentów z polimorfizmami genetycznymi SLCO1B1 (OATP1B1) oraz/lub ABCG2 (BCRP) istnieje ryzyko wystąpienia zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. Indywidualne polimorfizmy SLCO1B1 c.521CC oraz ABCG2 c.421AA są związane z większą ekspozycją (AUC) na rozuwastatynę w porównaniu z genotypami SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. Takie konkretne genotypowanie nie jest wykonywane w praktyce klinicznej, lecz u pacjentów, o których wiadomo, że mają tego typu polimorfizmy zalecane jest stosowanie mniejszej dawki dobowej rozuwastatyny.

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności, możliwego działania rakotwórczego, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie prowadzono szczegółowych badań nad wpływem na hERG. Działania niepożądane nieobserwowane w badaniach klinicznych, jednak stwierdzane u zwierząt przy ekspozycji zbliżonej do uzyskiwanej ekspozycji w praktyce klinicznej to: zmiany histopatologiczne w

wątrobie, prawdopodobnie spowodowane działaniem farmakologicznym rozuwastatyny, obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych 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 szkodliwy wpływ na 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 terapeutycznej.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna, typ 102
Laktoza jednowodna
Krospowidon, typ A
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna
Żółcień chinolinowa (E 104), lak

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.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PA/aluminium/PVC/Aluminiowa w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakład Farmaceutyczny Adamed Pharma S.A.
ul. Szkolna 33
95-054 Ksawerów

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

Numer pozwolenia:

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

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