

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ridlip, 5 mg, tabletki powlekane: Każda tabletki zawiera 5,198 mg soli wapniowej rozuwastatyny, co odpowiada 5 mg rozuwastatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 42,952 mg laktozy jednowodnej.

Ridlip, 10 mg, tabletki powlekane: Każda tabletki zawiera 10,395 mg soli wapniowej rozuwastatyny, co odpowiada 10 mg rozuwastatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 85,905 mg laktozy jednowodnej.

Ridlip, 20 mg, tabletki powlekane: Każda tabletki zawiera 20,790 mg soli wapniowej rozuwastatyny, co odpowiada 20 mg rozuwastatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 171,810 mg laktozy jednowodnej.

Ridlip, 40 mg, tabletki powlekane: Każda tabletki zawiera 41,581 mg soli wapniowej rozuwastatyny, co odpowiada 40 mg rozuwastatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 343,619 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Ridlip, 5 mg, tabletki powlekane: Tabletki powlekane barwy jasnożółtej lub żółtej, okrągłe z wytłoczonym napisem „RT1” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Ridlip, 10 mg, tabletki powlekane: Tabletki powlekane barwy jasnoróżowej lub różowej, okrągłe z wytłoczonym napisem „RT2” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Ridlip, 20 mg, tabletki powlekane: Tabletki powlekane barwy jasnoróżowej lub różowej, okrągłe z wytłoczonym napisem „RT3” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Ridlip, 40 mg, tabletki powlekane: Tabletki powlekane barwy jasnoróżowej lub różowej, owalne z wytłoczonym napisem „RT4” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

## **Leczenie hipercholesterolemii**

Pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszana dyslipidemia (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 zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe.

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

Zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy (patrz punkt 5.1), razem z działaniami mającymi na celu redukcję pozostałych czynników ryzyka.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

Produkt leczniczy Ridlip można przyjmować o dowolnej porze dnia, z pokarmem lub bez pokarmu.

## **Leczenie hipercholesterolemii**

Zalecana dawka początkowa to 5 mg lub 10 mg, doustnie, raz na dobę zarówno u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami z grupy statyn, jak również u leczonych innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. W trakcie ustalania dawki początkowej u każdego pacjenta należy wziąć pod uwagę stężenie cholesterolu, czynniki ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, jak również ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz poniżej). Jeśli jest to konieczne, po 4 tygodniach leczenia dawkę można zwiększyć (patrz punkt 5.1).

Z powodu zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych po podaniu dawki 40 mg w porównaniu ze stosowaniem mniejszych dawek (patrz punkt 4.8) zwiększenie dawki do dawki maksymalnej 40 mg można rozważyć jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego (szczególnie pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią), u których nie uzyskano oczekiwanego celu terapii po zastosowaniu dawki 20 mg. Pacjenci leczeni dawką 40 mg powinni pozostawać pod rutynową kontrolą (patrz punkt 4.4).

Zaleca się, aby wprowadzanie dawki 40 mg odbywało się pod kontrolą specjalisty.

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

W badaniach nad zmniejszeniem ryzyka 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 Tannera)

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 zakres zwykle stosowanych dawek to 5–10 mg doustnie raz na dobę. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 10 mg w tej grupie wiekowej.

- U dzieci w wieku od 10 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zakres zwykle stosowanych dawek to 5–20 mg doustnie raz na dobę. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 20 mg w tej grupie wiekowej.

Zwiększanie dawki powinno odbywać się na podstawie indywidualnej odpowiedzi i tolerancji dzieci na leczenie, jak zalecają rekomendacje dotyczące leczenia dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną u dzieci i młodzieży należy zastosować standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu; stosowanie diety należy kontynuować podczas leczenia rozuwastatyną.

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

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

#### Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania rozuwastatyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie były badane. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ridlip u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

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

#### **Pacjenci 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) wynosi 5 mg. Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie produktu leczniczego Ridlip w jakiegokolwiek dawce jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3 i punkt 5.2).

#### **Pacjenci z niewydolnością wątroby**

Nie stwierdzono zwiększenia ekspozycji ustrojowej na rozuwastatynę u pacjentów, którzy mają do 7 punktów w skali Child-Pugh. Jednakże u pacjentów z 8 lub 9 punktami w skali Child-Pugh obserwowano zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.4). Nie ma danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh. Stosowanie produktu leczniczego Ridlip jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

#### **Pacjenci różnych ras**

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

#### **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.

#### **Pacjenci predysponowani do miopatii**

U pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii leczenie należy rozpoczynać od dawki 5 mg (patrz punkt 4.4).

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

#### **Terapia współlistniejąca**

Rozuwastatyna jest substratem dla różnych białek transportujących (np. OATP1B1 i BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rhabdomyolizy) jest zwiększone, gdy rozuwastatyna podawana jest jednocześnie 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).

Gdy jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych, a jeżeli to konieczne należy rozważyć czasowe zaprzestanie leczenia rozuwastatyną. W sytuacjach, w których nie da się uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych i rozuwastatyny, należy uważnie rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści wynikające z leczenia skojarzonego oraz dostosowanie dawek rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

### 4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Ridlip jest przeciwwskazane:

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

Stosowanie produktu w dawce 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

#### Działanie na nerki

U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny, zwłaszcza dawką 40 mg, stwierdzano w większości przypadków przemijające lub sporadyczne występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywanej testem paskowym. Nie stwierdzono, aby proteinurię poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). Częstość ciężkich działań niepożądanych ze strony nerek w zastosowaniu klinicznym jest większa po dawce 40 mg. U pacjentów leczonych dawką 40 mg należy rozważyć kontrolę czynności nerek podczas rutynowej kontroli.

#### Działanie na mięśnie

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

*Pomiar aktywności kinazy kreatynowej*

Nie należy badać aktywności kinazy kreatynowej (CK) po intensywnym wysiłku fizycznym ani kiedy występują inne możliwe przyczyny zwiększenia aktywności CK, co może prowadzić do nieprawidłowej interpretacji wyniku badania. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność kinazy kreatynowej była znacznie zwiększona ( $>5 \times \text{GGN}$ ), należy po 5-7 dniach wykonać badanie kontrolne. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli w badaniu kontrolnym CK  $>5 \times \text{GGN}$ .

#### *Przed rozpoczęciem leczenia*

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

- zaburzenia czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny,
- wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leków z grupy fibratów,
- nadużywanie alkoholu,
- wiek  $>70$  lat,
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia substancji czynnej produktu w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2),
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

U tej grupy pacjentów należy rozważyć ryzyko i możliwe korzyści z leczenia, a w trakcie leczenia zaleca się obserwację kliniczną pacjenta. Jeśli u pacjenta w badaniu wykonanym przed rozpoczęciem leczenia stwierdza się znacznie zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej ( $>5 \times \text{GGN}$ ), nie należy rozpoczynać terapii.

#### *W trakcie leczenia*

Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie powiadomił lekarza, jeśli wystąpią niewyjaśnione bóle mięśni, osłabienie siły mięśniowej lub skurcze mięśni, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy wykonać badanie aktywności kinazy kreatynowej. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacząco zwiększona ( $>5 \times \text{GGN}$ ) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują dolegliwości podczas codziennych czynności (nawet wtedy, gdy CK  $\leq 5 \times \text{GGN}$ ), należy przerwać leczenie. Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie rozuwastatyny lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą. 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 – *immunozależna miopatia martwicza*). Klinicznie IMNM charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej w surowicy, które utrzymują się pomimo zaprzestania leczenia statynami.

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

Nie należy stosować produktu leczniczego Ridlip, jeśli u pacjenta występują ostre, ciężkie objawy mogące wskazywać na miopatię lub predysponujące do wystąpienia wtórnej niewydolności nerek na skutek rabdomiolizy (np. sepsa, niedociśnienie, rozległy zabieg

chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, wewnątrzwydzielnicze i elektrolitowe lub niekontrolowana padaczka).

#### Wpływ na czynność wątroby

Rozuwastatyna, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) mających w wywiadzie chorobę wątroby.

Zaleca się wykonanie badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i 3 miesiące po jego rozpoczęciu. Należy przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę rozuwastatyny, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy jest ponad 3-krotnie większa niż górna granica normy. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych dotyczących wątroby (głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych) po wprowadzeniu leku do obrotu, jest większa po dawce 40 mg.

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

#### Rasa

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

#### Inhibitory proteazy

Zwiększona ekspozycja ogólnoustrojowa na rozuwastatynę była obserwowana u pacjentów przyjmujących rozuwastatynę równolegle z różnymi inhibitorami proteaz w skojarzeniu z rytonawirem. Należy rozważyć zarówno korzyść wynikającą ze zmniejszenia stężeń lipidów wskutek stosowania leku Ridlip u pacjentów z zakażeniem HIV przyjmujących inhibitory proteaz jak i możliwość zwiększenia stężeń rozuwastatyny w osoczu podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki leku Ridlip u pacjentów leczonych inhibitorami proteaz. Równoczesne stosowanie leku Ridlip z niektórymi inhibitorami proteaz nie jest zalecane, o ile dawkowanie leku Ridlip nie zostanie dostosowane (patrz punkty 4.2 oraz 4.5).

#### Kwas fusydowy

Produkt leczniczy Ridlip nie może być podawany jednocześnie z kwasem fusydowym stosowanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni po zakończeniu leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których stosowanie ogólne kwasu fusydowego jest niezbędne, leczenie statynami należy przerwać przez cały czas podawania kwasu fusydowego. Zgłaszano przypadki rhabdomyolizy (w tym również zgonu) u pacjentów otrzymujących te leki jednocześnie (patrz punkt 4.5). Pacjentowi należy zalecić, aby niezwłocznie zasięgnął porady lekarza, jeśli wystąpi jakiegokolwiek osłabienie mięśni, ból lub tkiwość.

Leczenie statynami może być ponownie rozpoczęte siedem dni po podaniu ostatniej dawki kwasu fusydowego.

Wyjątkowo, kiedy potrzebne jest długotrwałe ogólnoustrojowe leczenie kwasem fusydowym, na przykład w ciężkich zakażeniach, można rozważyć jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i kwasu fusydowego tylko w przypadkach indywidualnych i pod ścisłym nadzorem lekarza.

#### Nietolerancja laktozy

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

#### Śródmiąższowa choroba płuc

W rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie 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 gorączka). Jeżeli 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. Pacjenci z podwyższonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy (stężenie glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, podwyższone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) powinni być poddani kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.

W badaniu JUPITER wykazano, że cukrzyca wystąpiła u 2,8% pacjentów przyjmujących rozuwastatynę w porównaniu z 2,3% przyjmujących placebo, głównie u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l.

### Dzieci i młodzież

Ocena wzrostu, masy ciała, indeksu BMI (body mass index) i stopnia rozwoju drugorzędowych cech płciowych według skali Tannera u dzieci od 6 do 17 lat stosujących rozuwastatynę jest ograniczona do 2 lat. Po dwóch latach stosowania leczenia w ramach badań klinicznych, nie wykryto wpływu na wzrost, masę ciała, indeks BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 5.1).

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży przyjmującej rozuwastatynę przez 52 tygodnie, wzrost aktywności kinazy kreatyniny > 10 x GGN (górna granica normy) i objawy mięśniowe następujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowane były częściej niż w badaniach klinicznych dotyczących osób dorosłych (patrz punkt 4.8).

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

### **Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na rozuwastatynę**

**Inhibitory białek transportujących:** Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportujących, w tym transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1 i transportera wypływu BCRP. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami tych białek transportujących może prowadzić do wzrostu stężenia rozuwastatyny w osoczu i zwiększenia ryzyka miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5 tabela 1).

**Cyklosporyna:** Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i cyklosporyny powoduje około 7-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) rozuwastatyny w porównaniu z AUC u zdrowych ochotników (patrz tabela 1). Stosowanie rozuwastatyny jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących równocześnie cyklosporynę (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

**Inhibitory proteazy:** Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i inhibitorów proteazy znacząco zwiększa ekspozycję na rozuwastatynę (patrz tabela 1). Dokładny mechanizm tej interakcji nie jest znany. Przykładowo w przeprowadzonym badaniu farmakokinetycznym jednoczesne zastosowanie u zdrowych ochotników rozuwastatyny w dawce 10 mg oraz produktu złożonego zawierającego dwa inhibitory proteaz (300 mg atazanawiru / 100 mg rytonawiru), powodowało około trzykrotne zwiększenie AUC i siedmiokrotne zwiększenie C<sub>max</sub> dla rozuwastatyny. Leczenie skojarzone rozuwastatyną i niektórymi inhibitorami proteazy można rozważyć jedynie po uważnym przeanalizowaniu dostosowania dawek rozuwastatyny w oparciu o oczekiwany wzrost ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5 i tabela 1).

**Gemfibrozyl i inne produkty zmniejszające stężenie lipidów:** Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powoduje 2-krotne zwiększenie maksymalnego stężenia rozuwastatyny C<sub>max</sub> oraz powierzchni pola pod krzywą (AUC) (patrz punkt 4.4). W oparciu o wyniki z przeprowadzonych specyficznych badań interakcji nie należy się spodziewać wystąpienia istotnych farmakokinetycznych interakcji z fenofibratem, jednak mogą wystąpić interakcje

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

**Ezetymib:** Jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu prowadzi do 1,2-krotnego wzrostu AUC rozuwastatyny u pacjentów z hipercholesterolemią (patrz Tabela 1). Jednak w trakcie stosowania rozuwastatyny i ezetymibu nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej i wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

**Leki zobojętniające sok żołądkowy:** Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i zawiesin zmniejszających kwaśność soku żołądkowego zawierających wodorotlenek glinu i magnezu powodowało zmniejszenie stężenia rozuwastatyny w osoczu mniej więcej o 50%. Działanie to było mniejsze, gdy leki zobojętniające były zażywane 2 godziny po zastosowaniu rozuwastatyny. Nie badano, jakie znaczenie ma ta interakcja w praktyce klinicznej.

**Erytromycyna:** Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powoduje w przypadku rozuwastatyny zmniejszenie powierzchni pola pod krzywą AUC o 20% i stężenia maksymalnego ( $C_{max}$ ) o 30%. Ta interakcja może być spowodowana zwiększeniem 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 pobudzającego izoenzymy układu cytochromu P450. Ponadto enzymy te mają słabe powinowactwo do rozuwastatyny. Dlatego też nie należy się spodziewać interakcji wynikających z wpływu na metabolizm zależny od układu enzymatycznego cytochromu P450. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji rozuwastatyny z flukonazolem (inhibitor CYP 2C9 i CYP 3A4) ani ketokonazolem (inhibitor CYP 2A6 i CYP 3A4).

**Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz również tabela 1):** Gdy konieczne jest podawanie rozuwastatyny z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zwiększają ekspozycję ustroju na rozuwastatynę, dawki rozuwastatyny powinny zostać dostosowane. Należy rozpocząć od dawki 5 mg rozuwastatyny raz na dobę, jeżeli spodziewane zwiększenie ekspozycji (AUC) jest około 2-krotne lub większe. Należy dostosować maksymalną dawkę rozuwastatyny tak, aby oczekiwana ekspozycja na rozuwastatynę nie przekroczyła ekspozycji przy stosowaniu dawki dobowej 40 mg rozuwastatyny przyjmowanej bez wchodzących w interakcje produktów leczniczych, na przykład 20 mg rozuwastatyny z gemfibrozylem (1,9-krotny wzrost) i 10 mg rozuwastatyny w skojarzeniu z atazanawirem/rytonawirem (3,1-krotny wzrost).

Tabela 1. Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na ekspozycję na rozuwastatynę (AUC; zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem) na podstawie opublikowanych danych z badań klinicznych

Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcje	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC* rozuwastatyny
Cyklosporyna 75 mg dwa razy na dobę do 200 mg dwa razy na dobę, 6 miesięcy	10 mg raz na dobę, 10 dni	7,1-krotne ↑
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę, 8 dni	10 mg, pojedyncza dawka	3,1-krotne ↑
Symeprewir 150 mg raz/dobę, przez 7 dni	10 mg dawka pojedyncza	2,8-krotne ↑



Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 17 dni	20 mg raz na dobę, 7 dni	2,1-krotne ↑
Klopidogrel 300 mg dawka nasycająca, następnie 75 mg po 24 godzinach	20 mg, dawka pojedyncza	2-krotne ↑
Gemfibrozyl 600 mg dwa razy na dobę, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	1,9-krotne ↑
Eltrombopag 75 mg raz na dobę, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,6-krotne ↑
Darunawir 600 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 7 dni	10 mg raz na dobę, 7 dni	1,5-krotne ↑
Typranawir 500 mg/rytonawir 200 mg dwa razy na dobę, 11 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,4-krotne ↑
Dronedaron 400 mg dwa razy na dobę	Niedostępny	1,4-krotne ↑
Itrakonazol 200 mg raz na dobę, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,4-krotne ↑**
Ezetymib 10 mg raz na dobę, 14 dni	10 mg, raz na dobę, 14 dni	1,2-krotne ↑**
Fosamprenawir 700 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 8 dni	10 mg, pojedyncza dawka	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 dni	40 mg, 7 dni	↔
Sylimaryna 140 mg trzy razy na dobę, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	↔
Fenofibrat 67 mg trzy razy na dobę, 7 dni	10 mg, 7 dni	↔
Ryfampicyna 450 mg raz na dobę, 7 dni	20 mg, pojedyncza dawka	↔
Ketokonazol 200 mg dwa razy na dobę, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	↔
Flukonazol 200 mg raz na dobę, 11 dni	80 mg, pojedyncza dawka	↔
Erytromycyna 500 mg cztery razy na dobę, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	20% ↓
Baicalin 50 mg trzy razy na dobę, 14 dni	20 mg, pojedyncza dawka	47% ↓

\* 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 “↓”.

\*\* Przeprowadzono szereg badań interakcji dla różnych dawek rozuwastatyny, w tabeli ukazano najbardziej istotną proporcję.

### **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 wartości międzynarodowego wskaźnika normalizowanego (INR). Przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki rozuwastatyny może powodować zmniejszenie INR. W takich przypadkach należy odpowiednio kontrolować INR.

### **Doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza:**

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) etynyloestradiolu i norgestrelu odpowiednio o 26 i 34%. Zwiększone stężenie leku w osoczu należy uwzględnić podczas ustalania dawki leku antykoncepcyjnego. Brak jakichkolwiek danych farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i hormonalnej terapii zastępczej, dlatego nie można wykluczyć występowania podobnego działania, jak podczas jednoczesnego stosowania ze środkami antykoncepcyjnymi. Jednakże leki te były stosowane jednocześnie i były dobrze tolerowane przez wiele pacjentek biorących udział w badaniach klinicznych.

### **Kwas fusydowy:**

Ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy może zwiększyć się przy równoczesnym podawaniu ogólnoustrojowo kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm tej interakcji (czy to farmakodynamicznej i farmakokinetycznej, lub obydwu) jest nieznan. Zgłaszano przypadki rhabdomyolizy (w tym zgonu) u pacjentów przyjmujących to skojarzenie leków.

Jeżeli leczenie ogólnoustrojowe kwasem fusydowym jest konieczne, w tym czasie należy zaprzestać podawania rozuwastatyny. (**Patrz również punkt 4.4**).

### **Inne produkty lecznicze**

#### **Digoksylna**

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

**Dzieci i młodzież:** Badania interakcji przeprowadzono jedynie u pacjentów dorosłych. Zakres interakcji u dzieci i młodzieży jest nieznan.

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

Stosowanie produktu leczniczego Ridlip w ciąży i w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Ze względu na to, że cholesterol oraz inne produkty jego przemiany są niezbędne do prawidłowego rozwoju płodu, spodziewane ryzyko wynikające ze stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA przewyższa korzyści wynikające z leczenia kobiety w ciąży. Wyniki badań wykonanych na zwierzętach dostarczyły ograniczonych dowodów toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Ridlip 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 i obsługiwanie maszyn. Na podstawie właściwości farmakodynamicznych rozuwastatyny można sądzić, że nie powinna ona wywierać takiego wpływu. W czasie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy, co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Na podstawie wyników badań klinicznych oraz bogatego doświadczenia zgromadzonego w toku porejestracyjnego stosowania leku, w tabeli poniżej podano profil działań niepożądanych dla rozuwastatyny. Działania niepożądane wyszczególnione poniżej zostały sklasyfikowane według częstości ich występowania oraz systemowej klasyfikacji narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującą klasyfikacją: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Niepożądane działania leku na podstawie danych z badań klinicznych i doświadczenia z porejestracyjnego stosowania leku

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Nieznana</b>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>			trombocytopenia		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy		
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	cukrzyca <sup>1</sup>				
<i>Zaburzenia psychiczne</i>					depresja
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	bóle głowy, zawroty głowy			polineuropatia, upośledzenie pamięci	neuropatia obwodowa, zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>					kaszel, duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	zaparcia, nudności, bóle brzucha		zapalenie trzustki		biegunka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych	żółtaczką, zapalenie wątroby	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		świąd, wysypka, pokrzywka			zespół Stevensa-Johnsona
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	bóle mięśni		miopatia (w tym zapalenie mięśni), rhabdomyoliza	bóle stawów	Immuno zależna miopatia martwicza, zaburzenia ścięgien, czasem powikłane zerwaniem ścięgna
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>				krwimocz	
<i>Zaburzenia układu</i>				ginekomastia	

<i>rozrodczego i piersi</i>					
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	astenia(osłabienie)				obrzązek
<sup>1</sup> Częstość zależy od występowania lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI $>30$ kg/m <sup>2</sup> , podwyższone stężenie triglicerydów, występujące w wywiadzie nadciśnienie)					

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 i 20 mg u mniej niż 1% pacjentów i u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg stwierdzano zmianę zawartości białka w moczu od „brak” lub „śląd” do „++” lub więcej. Po zastosowaniu 20 mg stwierdzano zmianę zawartości białka w moczu od „brak” lub „śląd” do „+” nieznacznie częściej. W większości przypadków proteinuria zmniejsza się lub przemija samoistnie podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały, aby proteinuria poprzedzała wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek.

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano występowanie hematurii, jednak dane z badań klinicznych wskazują, że jej częstość jest mała.

**Wpływ na mięśnie szkieletowe:** U pacjentów leczonych rozuwastatyną, szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, stwierdzano działanie na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię (w tym zapalenie mięśni) oraz rzadko rhabdomyolizę z niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek.

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

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

Podczas stosowania niektórych statyn zaobserwowano następujące działania niepożądane: -

- zaburzenia seksualne
- pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w przypadku długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4)

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

**Dzieci i młodzież:** zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej  $>10$  x GGN (górną granicą normy) i objawy ze strony mięśni występujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowane były częściej w badaniu klinicznym trwającym 52 tygodnie, 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, fax: +48 22 49-21-309, e-mail:

#### 4.9 Przedawkowanie

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

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** inhibitory reduktazy HMG-CoA

**Kod ATC:** C10A A07

#### 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 liczbę receptorów LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL, hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości cząsteczek VLDL i LDL.

#### Działanie farmakodynamiczne

Rozuwastatyna zmniejsza stężenie frakcji LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji HDL-cholesterolu. Obniża także stężenie lipoproteiny ApoB, frakcji nieHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i zwiększa stężenie lipoproteiny ApoA-I (patrz tabela 3). Rozuwastatyna zmniejsza również stosunek LDL-C/HDL-C, całkowity C/HDL-C, nieHDL-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 w procentach w odniesieniu do wartości początkowych)

Dawka	N	LDL-C	Całkowity-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 jest osiągane po tygodniu 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 kliniczne

Rozuwastatyna jest skuteczna u pacjentów z hipercholesterolemią występującą z hipertriglicydemią lub bez niej, niezależnie od rasy, płci, wieku, występowania chorób dodatkowych, takich jak cukrzyca, rodzinna hipercholesterolemia.

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

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

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

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

W wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (METEOR), z udziałem 984 pacjentów w wieku od 45 do 70 lat, z niewielkim ryzykiem choroby wieńcowej (zdefiniowanym jako <10% przez okres 10 lat w skali Framingham), u których średnie stężenie LDL-C wynosiło 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), z subkliniczną miażdżycą naczyń tętniczych (stwierdzoną za pomocą pomiaru grubości ściany tętnicy szyjnej CIMT - *ang. Carotid Intima Media Thickness*) stosowano rozuwastatynę w dawce 40 mg na dobę lub placebo przez okres 2 lat. Rozuwastatyna znacznie zmniejszała szybkość progresji zmian maksymalnej CIMT mierzonej w 12 miejscach tętnicy szyjnej w porównaniu do placebo o -0,0145 mm/rok (przedział ufności 95% - 0,0196, -0,0093;  $p < 0,0001$ ). Zmiana od wartości początkowych wynosiła -0,0014 mm/rok (0,12%/rok - nieznamienne) dla rozuwastatyny i +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 w dawce 40 mg. Dawka 40 mg powinna być przepisywana tylko pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.2).

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

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

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

Analiza „post-hoc” podgrupy wysokiego ryzyka złożonej z osób z wyjściowym współczynnikiem ryzyka według skali Framingham  $>20\%$  (1558 pacjentów) wykazała statystycznie znaczącą redukcję ( $p = 0,028$ ) złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego dla rozuwastatyny w porównaniu z placebo. Bezwzględne

Zmniejszenie Ryzyka (ARR) na 1000 pacjento-lat wyniosło 8,8. Całkowita śmiertelność pozostała niezmienną w tej grupie pacjentów dużego ryzyka ( $p=0,193$ ).

Analiza „post-hoc” w podgrupie dużego ryzyka (9302 pacjentów) z wyjściową wartością ryzyka wg SCORE  $\geq 5\%$  (ekstrapolowana dla pacjentów powyżej 65 lat) wykazała statystycznie znaczące ( $p=0,0003$ ) zmniejszenie złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego dla rozuwastatyny w porównaniu z placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyniosło 5,1 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność pozostała niezmienną w tej grupie pacjentów dużego ryzyka ( $p=0,076$ ).

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

### **Dzieci i młodzież**

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, wielośrodkowym, kontrolowanym placebo, 12-tygodniowym badaniu ( $n=176$ , 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 o 38,3%, 44,6% i 50,0% po stosowaniu rozuwastatyny w dawkach odpowiednio 5, 10 i 20 mg w porównaniu z 0,7% w przypadku stosowania placebo.

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

Po 52 tygodniach badań nie stwierdzono wpływu na wzrost, masę ciała, indeks BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 4.4).

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 jeden raz na dobę. U pacjentów w wieku od 6 do 9 lat ( $n=64$ ) dozwolone było zwiększenie dawki maksymalnie do 10 mg jeden raz na dobę, a u pacjentów w wieku od 10 do 17 lat ( $n=134$ ) maksymalnie do 20 mg jeden raz na dobę.

Po 24 miesiącach leczenia rozuwastatyną średnie procentowe zmniejszenie stężenia frakcji LDL cholesterolu (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%

16 (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.

Podczas stosowania rozuwastatyny 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, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non HDL C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Zmiana każdej z tych zmiennych prowadziła w kierunku potwierdzającym polepszenie profilu lipidowego. Zmiany te utrzymywały się przez 2 lata.

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

Europejska Agencja ds. Leków uchyliła zobowiązanie do przedłożenia wyników badań z zastosowaniem rozuwastatyny u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, pierwotnej mieszanej dyslipidemii oraz w zapobieganiu incydentów sercowo-naczyniowych (informacje dotyczące stosowania u dzieci zamieszczono w punkcie 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### **Wchłanianie**

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

### **Dystrybucja**

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

### **Metabolizm**

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

### **Eliminacja**

Około 90% dawki rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem (zarówno substancja czynna wchłonięta, jak i niewchłonięta). Pozostała część jest wydalana z moczem. Około 5% jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi około 19 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zwiększa się, gdy podaje się większe dawki. Średnia wartość geometryczna klirensu osoczkowego wynosi około 50 l/h (współczynnik odchylenia 21,7%). Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wychwytywanie rozuwastatyny przez komórki wątroby odbywa się przez OATP-C - związek transportowy w błonie komórki wątroby. Jest to ważny związek w procesie eliminacji rozuwastatyny w wątrobie.

### **Liniowość**

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

### **Specjalne grupy pacjentów**

#### **Wiek i płeć**

Nie stwierdzono klinicznie istotnej zależności właściwości farmakokinetycznych rozuwastatyny od wieku i płci u dorosłych pacjentów. 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 powierzchni pola pod krzywą (AUC) i  $C_{max}$  w porównaniu z rasą kaukaską. U Hindusów występuje około 1,3 - krotne zwiększenie średniej wartości powierzchni pola pod krzywą i  $C_{max}$ . Badania farmakokinetyczne u populacji kaukaskiej i czarnej nie wykazały różnic istotnych klinicznie.

### **Zaburzenia czynności nerek**

W badaniach u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wpływają na stężenie rozuwastatyny ani N-demetylowanych metabolitów 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 N-demetylowanych metabolitów w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. U pacjentów dializowanych stężenie rozuwastatyny w stanie stacjonarnym było około 50% większe niż u zdrowych ochotników.

### **Zaburzenia czynności wątroby**

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

### **Polimorfizm genetyczny**

Wychwyt inhibitorów reduktazy HMG-CoA odbywa się za pośrednictwem białek transportujących OATP1B1 i BCRP. U pacjentów, u których stwierdzono polimorfizm genetyczny genu kodującego SLCO1B1 (OATP1B1) i (lub) ABCG2 (BCRP) istnieje ryzyko zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę. Pojedynczy polimorfizm genu kodującego SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA wiążą się ze zwiększoną ekspozycją (AUC) na rozuwastatynę w porównaniu z genotypami SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. Z tym specyficznym genotypem nie spotkano się w praktyce klinicznej, jednak u pacjentów, u których stwierdzono tego rodzaju polimorfizm, zaleca się stosowanie niższych dawek dobowych 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 działanie leku 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 niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie prowadzono szczegółowych badań nad wpływem na hERG. Działania niepożądane nieobserwowane w badaniach klinicznych, ale stwierdzane u zwierząt po ekspozycji zbliżonej do uzyskiwanej ekspozycji klinicznej to: w badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych zmiany histopatologiczne w wątrobie, prawdopodobnie spowodowane działaniem farmakologicznym rozuwastatyny obserwowane u myszy, szczurów oraz w mniejszym stopniu ze zmianami w pęcherzyku żółciowym u psów; zmiany te nie występowały u małp. Dodatkowo po podaniu większych dawek stwierdzano uszkodzenia jąder u małp i psów. U szczurów obserwowano toksyczny wpływ na rozrodczość, w tym zmniejszenie wielkości potomstwa, masy i przeżycia nowonarodzonych szczurów po podaniu dawek toksycznych dla matki, kiedy ekspozycja ustrojowa była kilkakrotnie większa niż po podaniu dawki leczniczej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń*

laktoza jednowodna,  
celuloza mikrokrystaliczna,  
sodu cytrynian,  
magnezu stearynian,  
krospowidon

#### *Otoczka:*

##### Tabletki powlekane, 5 mg:

Opadry Yellow 02B82338 [hypromeloza 5 cP, tytanu dwutlenek (E171), Makrogol 400, żelaza tlenek żółty (E172)]

##### Tabletki powlekane, 10 mg, 20 mg, 40 mg:

Opadry Pink 03B24082 [hypromeloza 6 cP, tytanu dwutlenek (E171), Makrogol 400, żelaza tlenek czerwony (E172)]

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

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

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku lub  
Blister OPA/Aluminium /PE + środek pochłaniający wilgoć/ HDPE/ Aluminium, w tekturowym pudełku

Wielkości opakowań: 28 tabletek.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

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

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.

ul. Kubickiego 11

02-954 Warszawa

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

Pozwolenie nr:

5 mg: 20499

10 mg: 20500

20 mg: 20501

40 mg: 20502

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

16.08.2012

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