

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Romazic, 5 mg: Każda tabletkę zawiera 5 mg rozuwastatyny (w postaci soli wapniowej).
Romazic, 10 mg: Każda tabletkę zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci soli wapniowej).
Romazic, 20 mg: Każda tabletkę zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci soli wapniowej).
Romazic, 40 mg: Każda tabletkę zawiera 40 mg rozuwastatyny (w postaci soli wapniowej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Romazic, 5 mg: Każda tabletkę zawiera 41,572 mg laktozy jednowodnej.
Romazic, 10 mg: Każda tabletkę zawiera 83,144 mg laktozy jednowodnej.
Romazic, 20 mg: Każda tabletkę zawiera 166,288 mg laktozy jednowodnej.
Romazic, 40 mg: Każda tabletkę zawiera 332,576 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Romazic, 5 mg: Białe lub prawie białe, okrągłe i obustronnie wypukłe tabletkę powlekane z grawiurą „5” po jednej stronie.
Romazic, 10 mg: Białe lub prawie białe, okrągłe i obustronnie wypukłe tabletkę powlekane z grawiurą „10” po jednej stronie.
Romazic, 20 mg: Białe lub prawie białe, okrągłe i obustronnie wypukłe tabletkę powlekane z grawiurą „20” po jednej stronie.
Romazic, 40 mg: Białe lub prawie białe, podługne i obustronnie wypukłe tabletkę powlekane.

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

Pierwotna profilaktyka dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia, w połączeniu 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 dotyczącymi docelowych stężeń cholesterolu oraz reakcji pacjenta na leczenie.

Produkt leczniczy Romazic może być przyjmowany o każdej 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 innymi lekami z grupy statyn, jak i 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 pożądanego stężenia cholesterolu po zastosowaniu dawki 20 mg. Pacjenci leczeni dawką 40 mg powinni pozostawać pod rutynową kontrolą (patrz punkt 4.4). Zaleca się, aby leczenie dawką 40 mg prowadzone było przez specjalistę.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

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

Dzieci

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 Romazic u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa u pacjentów w wieku powyżej 70 roku życia 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 Romazic w jakiegokolwiek dawce jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

Rasa

U pacjentów pochodzących z Azji stwierdzano zwiększoną ekspozycję ustrojową na rozuwastatynę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Zalecana dawka początkowa u pacjentów pochodzenia azjatyckiego 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, zaleca się 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 współistniejąca

Rozuwastatyna jest substratem dla różnych białek transportujących (np. OATP1B1 oraz BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rhabdomyolizy) 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). Gdy jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych, a jeżeli konieczne, rozważyć czasowe leczenie rozuwastatyną. W sytuacjach, gdy stosowanie tych produktów leczniczych równocześnie z rozuwastatyną jest niemożliwe do uniknięcia, należy uważnie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z dostosowania dawkowania rozuwastatyny i terapii równoległej (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Romazic jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na rozuwastatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 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 nie stosujących skutecznych metod antykoncepcji.

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 we krwi;
- azjatyckie pochodzenie;
- 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 przemijające lub sporadyczne występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywanej testem paskowym. Nie stwierdzono, aby występowanie proteinurii poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). Częstość występowania 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 wizyty u lekarza.

Działanie na mięśnie

U pacjentów leczonych rozuwastatyną, zwłaszcza dawkami powyżej 20 mg, stwierdzano oddziaływanie na mięśnie szkieletowe, w postaci bólów mięśni, miopatii oraz rzadko rabdomiolizy. Po jednoczesnym zastosowaniu ezetymibu i inhibitora reduktazy HMG-CoA obserwowano bardzo rzadko przypadki rabdomiolizy. 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 jej do obrotu, była większa po dawce 40 mg.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

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

Przed rozpoczęciem leczenia

Rozuwastatynę, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia miopatii lub rbdomiolizy. 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 powyżej 70 lat;
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia substancji czynnej w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2);
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

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

W trakcie leczenia

Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie powiadomił lekarza, jeśli wystąpią niewyjaśnione bóle mięśni, osłabienie siły mięśniowej lub kurcze mięśni, szczególnie, jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy wykonać badanie aktywności kinazy kreatynowej. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacząco zwiększona ($>5 \times \text{GGN}$) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują dolegliwości podczas codziennych czynności (nawet wtedy, gdy $\text{CK} \leq 5 \times \text{GGN}$), należy przerwać leczenie. Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych, można rozważyć ponowne zastosowanie 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 z innymi lekami. 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 stwierdzano zwiększenie częstości występowania zapalenia mięśni i miopatii. Gemfibrozyl stosowany jednocześnie z innymi 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 punkty 4.5 i 4.8).

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

Działanie na czynność wątroby

Rozuwastatynę, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy stosować 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 ze strony wątroby (głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych) po wprowadzeniu rozuwastatyny do obrotu, jest większa po dawce 40 mg.

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

Rasa

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

Inhibitory proteazy

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

Śródmiąższowe zapalenie płuc

W wyjątkowych przypadkach donoszono o występowaniu śródmiąższowego zapalenia płuc podczas stosowania niektórych statyn, szczególnie podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel 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 triglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

W przeprowadzonych badaniach JUPITER, całkowita częstość zgłaszanych przypadków występowania cukrzycy wyniosła 2,8% u pacjentów przyjmujących rozuwastatynę oraz 2,3% u pacjentów przyjmujących placebo, u większości pacjentów z cukrzycą stężenie glukozy na czczo wynosiło od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Dzieci

Ocena wzrostu, masy ciała, indeksu BMI (*body mass index*) i stopnia rozwoju drugorzędowych cech płciowych według skali Tannera u dzieci w wieku 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 u dzieci i młodzieży przyjmującej rozuwastatynę przez 52 tygodnie, wzrost aktywności kinazy kreatyniny $>10 \times$ GGN (górną granicą normy) i objawy mięśniowe następujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowano częściej niż w toku badań klinicznych u osób dorosłych (patrz punkt 4.8).

Nietolerancja laktozy

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ równolegle 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. Równoległe podawanie rozuwastatyny z produktami leczniczymi, które są inhibitorami tych białek transportujących może skutkować zwiększeniem stężenia rozuwastatyny w osoczu oraz zwiększeniem ryzyka rozwoju miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 4.5 Tabela 1).

Cyklosporyna

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i cyklosporyny powoduje około 7-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) rozuwastatyny w porównaniu z powierzchnią pola stwierdzaną u zdrowych ochotników (patrz Tabela 1).

Rozuwastatyna jest przeciwwskazana u pacjentów leczonych cyklosporyną (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływa 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 zmian dawkowania produktu Romazic z uwzględnieniem spodziewanego zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 4.5 Tabela 1).

Ezetymib

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

Gemfibrozyl i inne leki zmniejszające stężenie lipidów

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powoduje 2-krotne zwiększenie maksymalnego stężenia rozuwastatyny (C_{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 leków z grupy fibratów i produktu

Romazic w dawce 40 mg jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). U tych pacjentów należy rozpocząć leczenie od dawki 5 mg.

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i zawiesin zmniejszających kwasność soku żołądkowego zawierających wodorotlenek glinu i magnezu powodowało zmniejszenie stężenia rozuwastatyny w osoczu o ok. 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 zmniejszenie powierzchni pola pod krzywą $AUC_{(0-t)}$ rozuwastatyny o 20% i stężenia maksymalnego C_{max} rozuwastatyny 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 lub pobudzającego izoenzymy układu cytochromu P450. Ponadto enzymy te mają słabe powinowactwo do rozuwastatyny. Z tego względu interakcje międzylekowe wynikające z metabolizmu przy udziale cytochromu P450 nie są spodziewane. 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 produktu Romazic równoległe z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zwiększają ekspozycję ustroju na rozuwastatynę, dawki produktu Romazic powinny zostać dostosowane. Należy rozpocząć od dawki produktu Romazic 5 mg raz na dobę, jeżeli spodziewane zwiększenie ekspozycji (AUC) jest około 2-krotne lub większe. Należy dostosować maksymalną dawkę dobową produktu Romazic tak, aby spodziewana ekspozycja na rozuwastatynę nie przekroczyła ekspozycji przy stosowaniu dawki dobowej 40 mg produktu Romazic przyjmowanej bez wchodzących w interakcje produktów leczniczych, na przykład dawka produktu Romazic 20 mg z gemfibrozylem (zwiększenie 1,9-krotne) oraz dawka produktu Romazic 10 mg przy jednoczesnym podawaniu atazanawiru/rytonawiru (zwiększenie 3,1-krotne).

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

Schemat dawkowania produktu leczniczego wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC dla rozuwastatyny*
Cyklosporyna 75 mg dwa razy na dobę do 200 mg dwa razy na dobę, przez 6 miesięcy	10 mg raz na dobę, przez 10 dni	7,1-krotne ↑
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę, przez 8 dni	10 mg, dawka pojedyncza	3,1-krotne ↑
Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, przez 17 dni	20 mg raz na dobę, przez 7 dni	2,1-krotne ↑
Gemfibrozyl 600 mg dwa razy na dobę, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	1,9-krotne ↑
Eltrombopag 75 mg raz na dobę, przez 10 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,6-krotne ↑
Darunawir 600 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 7 dni	10 mg raz na dobę, przez 7 dni	1,5-krotne ↑
Typranawir 500 mg/rytonawir 200 mg dwa razy na dobę, przez 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4-krotne ↑

Dronedaron 400 mg dwa razy na dobę	Niedostępny	1,4-krotne ↑
Itrakonazol 200 mg raz na dobę, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4-krotne ↑**
Ezetymib 10 mg raz na dobę, przez 14 dni	10 mg, raz na dobę, przez 14 dni	1,2-krotne ↑**
Fosamprenawir 700 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, przez 8 dni	10 mg, dawka pojedyncza	↔
Aleglitazar 0,3 mg, przez 7 dni	40 mg, przez 7 dni	↔
Sylimaryna 140 mg trzy razy na dobę, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	↔
Fenofibrat 67 mg trzy razy na dobę, przez 7 dni	10 mg, przez 7 dni	↔
Ryfampicyna 450 mg raz na dobę, przez 7 dni	20 mg, dawka pojedyncza	↔
Ketokonazol 200 mg dwa razy na dobę, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	↔
Flukonazol 200 mg raz na dobę, przez 11 dni	80 mg, dawka pojedyncza	↔
Erytromycyna 500 mg cztery razy na dobę, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	28% ↓
Bajkalina 50 mg trzy razy na 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 “↓”. ** Przeprowadzono szereg badań interakcji dla różnych dawek rozuwastatyny, w tabeli ukazano najbardziej istotną proporcję.</p>		

Wpływ rozuwastatyny na równolegle stosowane leki

Antagoniści witaminy K

Tak jak w przypadku stosowania innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia lub zwiększenie dawki u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innymi lekami przeciwwązkowymi z grupy kumaryny) może powodować zwiększenie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (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

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. Leki te jednakże były stosowane jednocześnie i dobrze tolerowane przez wiele pacjentek biorących udział w badaniach klinicznych.

Inne produkty lecznicze

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

Dzieci i młodzież

Badania interakcji lekowych zostały przeprowadzone tylko u pacjentów dorosłych. Zakres i stopień interakcji u dzieci i młodzieży nie jest nieznany.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie rozuwastatyny w ciąży i w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji. Ze względu na to, że cholesterol oraz inne produkty jego przemiany są niezbędne do prawidłowego rozwoju płodu, spodziewane ryzyko stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA przewyższa korzyści wynikające z leczenia kobiety w ciąży. Wyniki badań wykonanych na zwierzętach zawierają ograniczone dowody toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli podczas leczenia produktem Romazic 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 należy wziąć pod uwagę podczas 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.

Lista niepożądanych działań leku przedstawiona w postaci tabelarycznej

Na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych oraz bogatego doświadczenia zgromadzonego w toku porejestacyjnego stosowania rozuwastatyny, w poniższej tabeli przedstawiono profil działań niepożądanych rozuwastatyny. Działania niepożądane wyszczególnione poniżej zostały sklasyfikowane według częstości ich występowania oraz systemowej klasyfikacji narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującą konwencją: często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2 Działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość		

<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczyńioruchowy		
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	Cukrzyca ¹				
<i>Zaburzenia psychiczne</i>					Depresja
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bóle głowy Zawroty głowy			Polineuropatia Utrata pamięci	Neuropatia obwodowa Zaburzenia snu, w tym bezsenność i koszmary senne
<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>			Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych	Żółtaczka 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) Rabdomioliza	Artralgia	Immuno-zależna miopatia martwicza Choroby ścięgien, czasami powikłane zerwaniem ścięgna
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>				Krwiomocz	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>				Ginekomastia	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie				Obrzęki
¹ Częstość zależy od występowania lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m ² , zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).					

Działanie na nerki

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, stwierdzanej testem paskowym. Podczas leczenia dawkami 10 mg lub 20 mg u mniej niż 1% pacjentów i u 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg stwierdzano zmianę wyniku białka w moczu z „brak” lub „śląd” na „++” lub więcej w teście paskowym. Po zastosowaniu dawki 20 mg stwierdzano zmianę wyniku białka w moczu z „brak” lub „śląd” na „++” lub więcej w teście paskowym nieznacznie częściej. W większości przypadków proteinuria zmniejsza się lub przemija podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i po wprowadzeniu rozuwastatyny do obrotu nie wykazały związku przyczynowego między proteinurią a wystąpieniem ostrej lub postępującej choroby nerek. U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano występowanie hematurii, jednak dane z badań klinicznych wskazują, że jej częstość jest mała.

Działanie na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych rozuwastatyną, szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, stwierdzano działanie na mięśnie szkieletowe w postaci bólów mięśni, miopatii (w tym zapalenie mięśni) oraz rzadko rabdomiolizy z, lub bez, ostrej niewydolności nerek.

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

Działanie na wątrobę

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

Poniższe działania niepożądane były obserwowane podczas stosowania niektórych statyn:

- Zaburzenia funkcji seksualnych
- W wyjątkowych przypadkach śródmiąższowe zapalenie płuc, szczególnie podczas długotrwałego stosowania (patrz punkt 4.4)

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Sposób działania

Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu.

Rozuwastatyna zwiększa ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL, hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości LDL i VLDL.

Działanie farmakodynamiczne

Rozuwastatyna zmniejsza stężenie podwyższonej frakcji LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji HDL-cholesterolu. Rozuwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia lipoproteiny ApoB, frakcji non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i zwiększa stężenie lipoproteiny ApoA-I (Tabela 3). Rozuwastatyna zmniejsza również stosunek LDL-C/HDL-C, całkowitego C/HDL-C, non-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 w procentach w odniesieniu do wartości początkowych)

Dawka	N	LDL-C	Całkowity-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Działanie lecznicze jest osiągnięte w ciągu 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

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

Dane z badań klinicznych fazy III zawierają dowody skuteczności rozuwastatyny w leczeniu większości pacjentów z hipercholesterolemią typu IIa i IIb (średnie wyjściowe stężenie LDL-C około 4,8 mmol/l) zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (EAS, 1998). Około 80% pacjentów leczonych dawką 10 mg osiągnęło zalecany w wytycznych EAS cel terapii dla stężenia LDL-C (<3 mmol/l).

W otwartym badaniu z zastosowaniem obligatoryjnego zwiększania dawki oceniano reakcję 42 pacjentów z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią na leczenie rozuwastatyną w dawce od 20 mg do 40 mg. W całej 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 kwasem nikotynowym 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 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 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 maksymalnego 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% na rok – nieznamienna) dla rozuwastatyny i progresja o +0,0131 mm na rok (1,12% na 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 sercowo-naczyniowych o charakterze miażdżycowym został oceniony u 17802 mężczyzn (≥ 50 lat) i kobiet (≥ 60 lat).

Uczestnicy badania byli losowo przypisani do grupy stosującej placebo ($n=8901$) i 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 ryzykiem według skali Framingham $>20\%$ (1558 pacjentów) wykazała statystycznie znaczącą redukcję ($p=0,028$) złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu 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 mózgu 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 powodującymi przerwanie leczenia 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 nosa i gardła (7,6% w przypadku rozuwastatyny, 7,2% w przypadku placebo), ból pleców (7,6% w grupie z rozuwastatyną, 6,9% w grupie z placebo) i ból mięśni (7,6% w przypadku rozuwastatyny, 6,6% w grupie placebo).

Dzieci i młodzież

W podwójnie 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% (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-I. 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 po około 5 godzinach. Bezwzględna biodostępność wynosi około 20%.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Rozuwastatyna jest metabolizowana w niewielkim stopniu (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 N-demetylowane i laktonowe pochodne. Metabolity N-demetylowane są około 50% mniej aktywne niż rozuwastatyna, a metabolity laktonowe uważa się za nieaktywne klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności reduktazy HMG-CoA.

Eliminacja

Okolo 90% rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem (zarówno dawka wchłonięta, jak i niewchłonięta). Pozostała część jest wydalana z moczem. Okolo 5% jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi okolo 19 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zwiększa się, gdy podaje się większe dawki. Średni klirens osoczowy wynosi okolo 50 l/h (współczynnik zmienności 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 komórek wątrobowych. 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 istotnego klinicznie wpływu wieku i płci dorosłych pacjentów na właściwości farmakokinetyczne rozuwastatyny.

Rasa

U pacjentów rasy azjatyckiej (pochodzących z Japonii, Chin, Wietnamu i Korei) stwierdzono okolo 2-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) w porównaniu z rasą kaukaską. U Hindusów występuje 1,3 krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą i C_{max} . Badania farmakokinetyczne w populacji kaukaskiej i czarnej nie wykazały różnic istotnych klinicznie.

Niewydolność 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 lub N-demetylowanych metabolitów w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) 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 w przybliżeniu o 50% większe niż u zdrowych ochotników.

Niewydolność wątroby

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

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 przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności, możliwego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie prowadzono szczegółowych badań nad wpływem na hERG. Działania niepożądane nie obserwowane w badaniach klinicznych, jednak stwierdzane u zwierząt przy ekspozycji zbliżonej do uzyskiwanej ekspozycji klinicznej to: w badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych zmiany histopatologiczne w wątrobie, prawdopodobnie spowodowane działaniem farmakologicznym rozuwastatyny obserwowane u myszy, szczurów oraz w mniejszym stopniu, wraz ze zmianami w pęcherzyku żółciowym, u psów. Zmian tych nie obserwowano u małp. Ponadto, po podaniu większych dawek obserwowano działanie uszkodzające 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. W badaniach tych ekspozycja ustrojowa była kilkakrotnie większa niż po podaniu dawki leczniczej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu cytrynian
Krospowidon (Typ B)
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza 6 cP
Laktoza jednowodna
Makrogol 3 350
Triacetyna
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/OPA/Aluminium/PVC.
3 blistry zawierające po 10 tabletek.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Romazic 5 mg:	Pozwolenie nr 18851
Romazic 10 mg:	Pozwolenie nr 18852
Romazic 20 mg:	Pozwolenie nr 18853
Romazic 40 mg:	Pozwolenie nr 18854

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.11.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.08.2015 r.