CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rosucard, 10 mg, tabletki powlekane
Rosucard, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rosucard, 10 mg, tabletki powlekane: Każda tabletka powlekana zawiera 10,4 mg rozuwastatyny wapniowej, co odpowiada 10 mg rozuwastatyny.
Rosucard, 20 mg, tabletki powlekane: Każda tabletka powlekana zawiera 20,8 mg rozuwastatyny wapniowej, co odpowiada 20 mg rozuwastatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.
Rosucard, 10 mg, tabletki powlekane: Jedna tabletka zawiera 60 mg laktozy jednowodnej
Rosucard, 20 mg, tabletki powlekane: Jedna tabletka zawiera 120 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.
Rosucard, 10 mg, tabletki powlekane: Jasnoróżowe, powlekane, owalne, dwuwypukłe tabletki z linią podziału o długości około 8,8 mm i szerokości około 4,5 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.
Rosucard, 20 mg, tabletki powlekane: Różowe, powlekane, owalne, dwuwypukłe tabletki o długości około 11,1 mm i szerokości około 5,6 mm.

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 heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) jako uzupełnienie diety, gdy stosowanie diety i innych niefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające.

Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych 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 poważnym 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.

Dawkowanie

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 również u leczonych innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Dawkę 5 mg można otrzymać dzieląc tabletkę 10 mg wzdłuż zaznaczonej na niej linii podziału.
W trakcie ustalania dawki początkowej u każdego pacjenta należy wziąć pod uwagę stężenie cholesterolu, czynniki ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego w przyszłości, jak również ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 4.8).
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), ostateczne 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 spodziewanego celu terapii po zastosowaniu dawki 20 mg oraz którym zapewniona zostanie rutynowa kontrola (patrz punkt 4.4). Zaleca się, aby leczenie dawką 40 mg było prowadzone pod kontrolą specjalisty.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym
W badaniu oceniającym zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych stosowano dawkę 20 mg na dobę (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież
Stosowanie leku u dzieci i młodzieży powinno być prowadzone przez specjalistę.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat (w fazie < II-V wg. skali Tannera).
Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
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 bezpieczeństwa i skuteczności 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 bezpieczeństwa i skuteczności 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 powinno być kontynuowane podczas leczenia rozuwastatyną.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
U dzieci w wieku od 6 do 17 lat z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zalecana maksymalna dawka wynosi 20 mg raz na dobę. Zalecana dawka początkowa wynosi od 5 do 10 mg raz na dobę zależnie od wieku, masy ciała i wcześniejszego stosowania statyn. Zwiększanie dawki do dawki maksymalnej wynoszącej 20 mg raz na dobę powinno odbywać się na podstawie indywidualnej odpowiedzi i tolerancji dzieci na leczenie, zgodnie z rekomendacjami dotyczącymi leczenia dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną u dzieci i młodzieży należy zastosować standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu; stosowanie diety należy

kontynuować podczas leczenia rozuwastatyną. Doświadczenie w stosowaniu dawek innych niż 20 mg w tej grupie pacjentów jest ograniczone.

Tabletki 40 mg nie są przeznaczone do stosowania u dzieci i młodzieży.
Dzieci w wieku poniżej 6 lat
Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania rozuwastatyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania rozuwastatyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku
Zalecana dawka początkowa u pacjentów w wieku powyżej 70 lat wynosi 5 mg (patrz punkt 4.4). Nie ma konieczności zmiany dawki produktu leczniczego w zależności od wieku pacjenta.

Zaburzenia czynności 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 rozuwastatyny w jakiejkolwiek dawce jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie stwierdzono zwiększenia ekspozycji ustrojowej na rozuwastatynę u pacjentów z 7 punktami lub mniejszą liczbą punktów w skali Child-Pugh. Jednakże u pacjentów z 8 lub 9 punktami w skali Child-Pugh obserwowano zwiększenie ekspozycji ustrojowej na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.4). Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh. Stosowanie rozuwastatyny 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). U pacjentów pochodzenia azjatyckiego zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg. Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u tych pacjentów.

Polimorfizm genetyczny
Wykazano, że genotypy SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC i ABCG2 (BCRP) c.421AA wiążą się ze zwiększoną ekspozycją na rozuwastatynę. U pacjentów, u których stwierdzono genotyp c.521CC lub c.421AA, zaleca się podawanie połowy zwykle zalecanej dawki oraz maksymalnej dawki 20 mg rosuwastatyny raz na dobę (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

Pacjenci z czynnikami predysponującymi do miopatii
Zalecana dawka początkowa u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii wynosi 5 mg (patrz punkt 4.4).
Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u niektórych pacjentów z tej grupy (patrz punkt 4.3).

Leczenie skojarzone
Rozuwastatyna jest substratem różnych białek transportowych (np. OATP1B1 oraz BCRP). Ryzyko wystąpienia miopatii (w tym rabdomiolizy) zwiększa się, gdy rozuwastatyna jest podawana jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi (np. cyklosporyną, tikagrelor i niektórymi inhibitorami proteaz, w tym rytonawirem w skojarzeniu z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem, patrz punkty 4.4 i 4.5), które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu z powodu interakcji z tymi białkami transportowymi. Jeśli jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych i jeżeli jest to konieczne, należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia rozuwastatyną. W przypadku gdy jednoczesne zastosowanie tych produktów leczniczych z rozuwastatyną jest niemożliwe do uniknięcia należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z jednoczesnego leczenia oraz dostosowanie dawki rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania
Produkt leczniczy Rosucard może być przyjmowany o każdej porze dnia, z pokarmem lub bez pokarmu.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie rozuwastatyny jest przeciwwskazane:
- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym z niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy i ponad 3-krotnym zwiększeniem aktywności jednej z nich powyżej górnej granicy normy (GGN).
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).
- u pacjentów z miopatią.
- u pacjentów otrzymujących jednocześnie sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir w skojarzeniu (patrz punkt 4.5).
- u pacjentów jednocześnie leczonych cyklosporyną.
- u pacjentek w ciąży, w okresie karmienia piersią i u pacjentek w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży.

Stosowanie produktu leczniczego w dawce 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnikami predysponującymi do występowania miopatii lub rabdomiolizy. Należą do nich:
- 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 w przeszłości.
- nadużywanie alkoholu.
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia substancji czynnej w osoczu.
- pochodzenie z Azji.
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na nerki
U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny, zwłaszcza dawką 40 mg, 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). Po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano częstsze występowanie ciężkich zaburzeń czynności nerek w przypadku stosowania dawki 40 mg. U pacjentów leczonych dawką 40 mg należy rozważyć kontrolę czynności nerek podczas rutynowej kontroli.

Wpływ na mięśnie
U pacjentów leczonych wszystkimi dawkami rozuwastatyny, zwłaszcza dawkami powyżej 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii oraz rzadko rabdomiolizy. W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano występowanie rabdomiolizy podczas stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA w skojarzeniu z ezetymibem. Należy zachować ostrożność jeśli te leki są stosowane łącznie, ponieważ nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano częstsze występowanie rabdomiolizy związanej z podawaniem rozuwastatyny podczas stosowania dawki 40 mg.

Miastenia

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

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

Przed rozpoczęciem leczenia
Rozuwastatynę, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia miopatii i (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 w przeszłości.
- nadużywanie alkoholu.
- wiek > 70 lat.
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 oraz 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 x 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 x GGN) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują dolegliwości podczas codziennych czynności (nawet wtedy, gdy CK ≤ 5 x GGN), należy przerwać leczenie. Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie rozuwastatyny lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce, przy jednocześnie prowadzonej obserwacji pacjenta. Jeśli u pacjenta nie występują objawy kliniczne, nie jest konieczna rutynowa kontrola aktywności kinazy kreatynowej. Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *Immune-mediated necrotising myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania 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 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 niacyny z rozuwastatyną. Dawka 40 mg jest przeciwwskazana podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy fibratów (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Produktu leczniczego Rosucard nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo a także w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, należy przerwać leczenie statynami na cały okres trwania leczenia kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym niektórych zakończonych zgonem) wśród pacjentów leczonych skojarzeniem kwasu fusydowego i statyn (patrz punkt 4.5). Pacjentów należy poinformować o konieczności niezwłocznej konsultacji z lekarzem w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni. Leczenie statyną można wznowić po upływie 7 dni od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego.
W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest długotrwałe podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Rosucard i kwasu fusydowego można rozważyć tylko w indywidualnych przypadkach oraz pod ścisłym nadzorem lekarza.
Nie należy stosować rozuwastatyny, jeśli u pacjenta występują ostre, ciężkie objawy mogące świadczyć o miopatii, lub predysponujące do wystąpienia wtórnej niewydolności nerek na skutek rabdomiolizy (np. sepsa, niedociśnienie, rozległy zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, wewnątrzwydzielnicze i elektrolitowe lub niekontrolowane drgawki).

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

<u>Wpływ na wątrobę</u>
Rozuwastatyna, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) z chorobą wątroby w wywiadzie.
Zaleca się wykonanie badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i 3 miesiące po jego rozpoczęciu. Należy przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę rozuwastatyny, jeśli aktywność aminotransferaz jest ponad 3-krotnie większa niż górna granica normy. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony wątroby (głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych) zgłaszanych po wprowadzeniu produktu leczniczego 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.

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

<u>Inhibitory proteazy</u>
Zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na rozuwastatynę zaobserwowano u osób otrzymujących rozuwastatynę jednocześnie z różnymi inhibitorami proteaz w skojarzeniu z rytonawirem. Należy wziąć pod uwagę zarówno korzyść wynikającą z obniżenia stężenia lipidów wskutek zastosowania rozuwastatyny u pacjentów zakażonych wirusem HIV, otrzymujących inhibitory proteazy, jak i możliwość zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych inhibitorami proteaz. Jednoczesne stosowanie z niektórymi inhibitorami proteaz nie jest zalecane, chyba że dostosuje się dawkę rozuwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Śródmiąższowa choroba płuc
Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc po zastosowaniu niektórych leków z grupy statyn, szczególnie podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, kaszel bez odkrztuszania oraz pogorszenie ogólnego stanu zdrowia pacjenta (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała oraz gorączka). Jeśli u pacjenta istnieje podejrzenie śródmiąższowej choroby 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/m^2, ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z lokalnymi wytycznymi.
W przeprowadzonym badaniu JUPITER, całkowita częstość zgłaszanych przypadków 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 i młodzież
Ocena wzrostu, masy ciała, wskaźnika BMI (ang. 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, wskaźnik BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 5.1).
W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży przyjmujących rozuwastatynę przez 52 tygodnie, wzrost aktywności kinazy kreatyniny > 10 x GGN (górna granica normy) i objawy mięśniowe następujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowano częściej niż podczas badań klinicznych u osób dorosłych (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze
Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletce powlekanej; to znaczy zasadniczo uznaje się go za "wolny od sodu".

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 wychwytu wątrobowego OATP1B1 oraz transportera wypompowującego BCRP. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami tych białek transportujących może powodować zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu oraz zwiększenie ryzyka 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 AUC u zdrowych ochotników (patrz Tabela 1). Rozuwastatyna jest przeciwskazana u pacjentów jednocześnie otrzymujących cyklosporynę (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

Inhibitory proteazy
Chociaż dokładny mechanizm interakcji nie jest znany, jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy może zdecydowanie zwiększać ekspozycję na rozuwastatynę (patrz Tabela 1). Na przykład, w badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny z produktem złożonym zawierającym dwa inhibitory proteazy (300 mg atazanawiru i 100 mg rytonawiru) związane było z około trzykrotnym i siedmiokrotnym wzrostem odpowiednio AUC oraz C_{max} rozuwastatyny. Po uważnej ocenie jak dostosować dawkę rozuwastatyny na podstawie spodziewanego wzrostu ekspozycji na rozuwastatynę, można rozważyć jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i niektórych inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 4.5 Tabela 1).

Gemfibrozyl i inne produkty lecznicze zmniejszające stężenie lipidów
Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powodowało 2-krotne zwiększenie maksymalnego stężenia rozuwastatyny (C_{max}) oraz powierzchni pola pod krzywą (AUC) (patrz punkt 4.4).
W oparciu o wyniki z przeprowadzonych specyficznych badań interakcji nie należy się spodziewać wystąpienia istotnych interakcji farmakokinetycznych z fenofibratem, jednakże mogą wystąpić interakcje farmakodynamiczne. Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz gemfibrozylu, fenofibratu lub innych leków z grupy fibratów w dawce zmniejszającej stężenie lipidów (1 g na dobę lub większej) oraz niacyny (kwasu nikotynowego) 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 punkty 4.3 i 4.4).
U tych pacjentów należy rozpoczynać leczenie od dawki 5 mg.

Ezetymib
Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny w dawce 10 mg i ezetymibu w dawce 10 mg powodowało 1,2-krotne zwiększenie AUC rozuwastatyny u osób z hipercholesterolemią (patrz Tabela 1). Nie można wykluczyć wystąpienia interakcji farmakodynamicznych, w postaci działań niepożądanych, pomiędzy rozuwastatyną i ezetymibem (patrz punkt 4.4.).

Leki przeciw nadkwaśności
Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i zawiesin zmniejszających kwaśność soku żołądkowego, zawierających wodorotlenek glinu i magnezu powodowało zmniejszenie stężenia rozuwastatyny w osoczu mniej więcej o 50%. Działanie to było mniejsze, gdy leki zobojętniające były zażywane 2 godziny po 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 vitro* oraz *in vivo* wynika, że rozuwastatyna nie ma działania hamującego ani pobudzającego izoenzymy układu cytochromu P450. Ponadto enzymy te mają słabe powinowactwo do rozuwastatyny. Dlatego też, nie przewiduje się wystąpienia interakcji lekowych wynikających z metabolizmu z udziałem cytochromu P450. Nie stwierdzono występowania klinicznie istotnych interakcji pomiędzy rozuwastatyną a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ani ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

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

Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz także Tabela 1)
Gdy konieczne jest jednoczesne stosowanie rozuwastatyny z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zwiększają ekspozycję na rozuwastatynę, dawki rozuwastatyny powinny zostać dostosowane. Należy rozpocząć od stosowania 5 mg rozuwastatyny raz na dobę, jeśli spodziewane zwiększenie ekspozycji (AUC) jest około 2-krotne lub wyższe. Maksymalna dawka dobowa rozuwastatyny powinna być dostosowana tak, aby spodziewana ekspozycja na rozuwastatynę nie przekroczyła ekspozycji po zastosowaniu rozuwastatyny w dawce 40 mg przyjmowanej bez produktów leczniczych wchodzących w interakcje. Na przykład rozuwastatyna w dawce 20 mg z gemfibrozylem (zwiększenie 1,9-krotne) lub rozuwastatyna w dawce 10 mg z atazanawirem w skojarzeniu z rytonawirem (zwiększenie 3,1-krotne).

Jeśli zaobserwowano, że produkt leczniczy zwiększa AUC rozuwastatyny mniej niż 2-krotnie, nie ma potrzeby zmniejszania dawki początkowej, ale należy zachować ostrożność przy zwiększaniu dawki rozuwastatyny powyżej 20 mg.

Tabela 1. Wpływ jednoczesnego stosowania produktów leczniczych na ekspozycję na rozuwastatynę (AUC) na podstawie danych z opublikowanych badań klinicznych (w kolejności malejącego stopnia zwiększania ekspozycji).

2-krotne lub większe niż 2-krotne zwiększenie AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leków wchodzących w interakcje	**Schemat dawkowania rozuwastatyny**	**Zmiana w AUC rozuwastatyny***
Sofosbuwir / welpataswir / woksylaprewir (400 mg-100 mg-100 mg) + woksylaprewir (100 mg) raz na dobę przez 15 dni	10 mg, dawka pojedyncza	7,4-krotny ↑
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-krotny ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dni	5 mg, dawka pojedyncza	5,2krotny↑
Regorafenib 160 mg, raz na dobę, 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	3,8-krotny↑
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg, raz na dobę, 8 dni	10 mg, dawka pojedyncza	3,1-krotny ↑
Roksadustat 200 mg, co drugi dzień	10 mg, dawka pojedyncza	2,9-krotny ↑
Welpataswir 100 mg, raz na dobę	10 mg, dawka pojedyncza	2,7-krotny↑
Momelotynib 200 mg raz na dobę, przez 6 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,7-krotny↑
Tikagrelor 90 mg dwa razy/dobę przez 2 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,6-krotny↑
Ombitaswir 25 mg/parytaprewir 150 mg/rytonawir 100 mg, raz na dobę/dazabuwir 400 mg, dwa razy na dobę, 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	2,6-krotny↑
Teryflunomid, Leflunomid	Brak danych	2,5-krotny↑
Vadadustat 600 mg raz na przez 8 dni	20 mg, dawka pojedyncza	2,5-krotny↑
Grazoprewir 200 mg/elbaswir 50 mg, raz na dobę, 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,3-krotny↑
Glekaprewir 400 mg/pibrentaswir 120 mg, raz na dobę, 7 dni	5 mg raz na dobę, 7 dni	2,2-krotny↑
Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg, dwa razy na dobę, 17 dni	20 mg raz na dobę, 7 dni	2,1-krotny ↑
Kampatynib 400 mg, dwa razy na dobę	10 mg, dawka pojedyncza	2,1-krotny ↑

Klopidogrel 300 mg dawka nasycająca, a następnie 75 mg po 24 godzinach	20 mg, dawka pojedyncza	2-krotny ↑
Fostamatinib 100 mg, dwa razy na dobę	20 mg, dawka pojedyncza	2-krotny ↑
Tafamidis 61 mg dwa razy/dobę w dniu 1 i 2, następnie raz na dobę w dniach od 3 do 9	10 mg, dawka pojedyncza	2-krotny ↑
Mniej niż 2-krotny wzrost AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcje	**Schemat dawkowania rozuwastatyny**	**Zmiana w AUC rozuwastatyny***
Febuksostat 120 mg, raz na dobę	10 mg, dawka pojedyncza	1,9-krotny ↑
Gemfibrozyl 600 mg, dwa razy na dobę, 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	1,9-krotny ↑
Eltrombopag 75 mg, raz na dobę, 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,6-krotny ↑
Darunawir 600 mg/rytonawir 100 mg, dwa razy na dobę, 7 dni	10 mg raz na dobę, 7 dni	1,5-krotny ↑
Typranawir 500 mg/rytonawir 200 mg, dwa razy na dobę, 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4-krotny ↑
Dronedaron 400 mg, dwa razy na dobę	niedostępny	1,4-krotny ↑
Itrakonazol 200 mg, raz na dobę, 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	**1,4-krotny ↑
Ezetymib 10 mg, raz na dobę, 14 dni	10 mg, raz na dobę, 14 dni	**1,2-krotny ↑
Mniej niż 2-krotny wzrost AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcje	**Schemat dawkowania rozuwastatyny**	**Zmiana w AUC rozuwastatyny***
Erytromycyna 500 mg, cztery razy na dobę, 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	20% ↓
Bajkalina 50 mg, trzy razy na dobę, 14 dni	20 mg, dawka pojedyncza	47% ↓

*Dane podane jako zmiana „x-krotna", prezentują prostą proporcję pomiędzy jednoczesnym zastosowaniem kilku preparatów i zastosowaniem samej rozuwastatyny. Dane podane jako zmiana „%" przedstawiają różnicę % względem zastosowania samej rozuwastatyny. Zwiększenie jest oznaczone jako „↑", zmniejszenie jako „↓".
**Przeprowadzono kilka badań dotyczących interakcji rozuwastatyny zastosowanej w różnych dawkach, tabela przedstawia najbardziej istotny wskaźnik.
AUC = pole pod krzywą;

Następujące produkty lecznicze/skojarzenia leków nie miały klinicznie istotnego wpływu na stosunek AUC rozuwastatyny przy jednoczesnym podawaniu:
Aleglitazar 0,3 mg przez 7 dni; fenofibrat 67 mg, trzy razy dziennie, 7 dni; flukonazol 200 mg, raz na dobę, 11 dni; fosamprenawir 700 mg / rytonawir 100 mg, dwa razy na dobę, 8 dni; ketokonazol 200 mg, dwa razy na dobę, 7 dni; ryfampicyna 450 mg, raz na dobę, 7 dni; sylimaryna 140 mg, trzy razy dziennie, 5 dni.

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 kumaryn) może powodować zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR). Przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki rozuwastatyny może powodować zmniejszenie wartości

współczynnika INR. W takich przypadkach należy odpowiednio monitorować wartości współczynnika INR.

Doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza (HTZ)
Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie pola powierzchni pod krzywą (AUC) etynyloestradiolu i norgestrelu odpowiednio o 26% i 34%. Należy uwzględnić wzrost stężenia w osoczu tych substancji podczas doboru dawki doustnego środka antykoncepcyjnego. Nie ma dostępnych danych farmakokinetycznych pochodzących od pacjentek przyjmujących jednocześnie rozuwastatynę i HTZ, dlatego też nie można wykluczyć podobnego działania. Jednak, to połączenie było szeroko stosowane u kobiet w badaniach klinicznych i było dobrze tolerowane.

Inne produkty lecznicze
Digoksyna
Na podstawie danych pochodzących z badań dotyczących specyficznych interakcji nie oczekuje się wystąpienia klinicznie istotnych interakcji z digoksyną.

Kwas fusydowy
Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji rosuwastatyny z kwasem fusydowym. Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone gdy podawany ogólnoustrojowo kwas fusydowy jest stosowany jednocześnie ze statynami. Mechanizm tej interakcji (niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny czy farmakokinetyczny, czy zarówno farmakodynamiczny, jak i farmakokinetyczny) nie jest jeszcze znany. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym kilku zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących to skojarzenie leków.
Jeśli podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie rozuwastatyną należy przerwać na cały okres przyjmowania kwasu fusydowego. Patrz także punkt 4.4.

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji zostały przeprowadzone jedynie u osób dorosłych. Zakres interakcji w populacji dzieci i młodzieży nie jest znany.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie rozuwastatyny podczas ciąży i okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Ciąża:
Ze względu na to, że cholesterol oraz inne produkty jego przemiany są niezbędne do prawidłowego rozwoju płodu, potencjalne ryzyko wynikające ze stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA przewyższa korzyści wynikające z leczenia kobiet w ciąży. Wyniki badań wykonanych na zwierzętach dostarczają ograniczoną ilość dowodów toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli w okresie terapii tym produktem leczniczym pacjentka zajdzie w ciążę, należy niezwłocznie przerwać leczenie.

Karmienie piersią:
Ograniczone dane pochodzące z opublikowanych doniesień wskazują, że rozuwastatyna jest obecna w mleku kobiet karmiących.Rozuwastatyna jest wydzielana z mlekiem karmiących samic szczura. Z uwagi na mechanizm działania rozuwastatyny, istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt. Rozuwastatyna jest przeciwskazana do stosowania w okresiekarmienia piersią.

Płodność:
Brak znanego wpływu na płodność po zastosowaniu rozuwastatyny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu rozuwastatyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże na podstawie właściwości farmakodynamicznych można sądzić, że rozuwastatyna nie powinna wywierać takiego wpływu. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn należy wziąć pod uwagę, że w czasie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane w czasie leczenia rozuwastatyną 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 podsumowanie działań niepożądanych
W tabeli poniżej przedstawiono profil działań niepożądanych rozuwastatyny na podstawie danych z badań klinicznych oraz zgłaszanych po wprowadzeniu rozuwastatyny do obrotu. Działania niepożądane wymienione poniżej zaklasyfikowano zgodnie z częstością występowania oraz klasyfikacją układów i narządów.

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

Tabela 2. Działania niepożądane rozuwastatyny na podstawie danych z badań klinicznych oraz zgłaszanych po wprowadzeniu rozuwastatyny do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	rzadko	małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	rzadko	reakcje nadwrażliwości w tym obrzęk naczynioruchowy
	nieznana	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	często	cukrzyca[1]
Zaburzenia psychiczne	nieznana	depresja
Zaburzenia układu nerwowego	często	bóle głowy zawroty głowy
	bardzo rzadko	polineuropatia utrata pamięci
	nieznana	neuropatia obwodowa zaburzenia snu (w tym bezsenność oraz koszmary senne) Miastenia
Zaburzenia oka	nieznana	Miastenia oczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	nieznana	kaszel duszności
Zaburzenia żołądka i jelit	często	zaparcia nudności bóle brzucha
	rzadko	zapalenie trzustki
	nieznana	biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	rzadko	zwiększenie aktywności aminotransferaz
	bardzo rzadko	żółtaczka zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	świąd wysypka pokrzywka

	nieznana	zespół Stevensa-Johnsona reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	bóle mięśni
	rzadko	miopatia (w tym zapalenie mięśni) rabdomioliza zespół toczniopodobny zerwanie mięśnia
	bardzo rzadko	bóle stawów
	nieznana	immunozależna miopatia martwicza zaburzenia ścięgien, czasami powikłane zerwaniem
Zaburzenia nerek i układu moczowego	bardzo rzadko	krwiomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	bardzo rzadko	ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	osłabienie
	nieznana	obrzęki

[1] Częstość występowania zależy od współistniejących czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie).

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 mg lub 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 „śladowe" do „++" lub więcej w teście paskowym. Po zastosowaniu dawki 20 mg stwierdzano zmianę zawartości białka w moczu od „brak" lub „śladowe" do „ +" nieznacznie częściej. W większości przypadków proteinuria zmniejsza się lub przemija podczas leczenia. Przegląd danych z badań klinicznych oraz dotychczasowe dane po wprowadzeniu do obrotu nie wskazują, aby proteinuria miała związek z wystąpieniem ostrej lub postępującej choroby nerek. Zaobserwowano występowanie hematurii u pacjentów leczonych rozuwastatyną, natomiast badania kliniczne wykazały, że częstość jej występowania jest mała.

Wpływ na mięśnie szkieletowe
U pacjentów leczonych rozuwastatyną, szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii (w tym zapalenia mięśni) oraz rzadko rabdomiolizy z lub bez ostrej niewydolności nerek.
U pacjentów leczonych rozuwastatyną stwierdzano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej zależne od dawki; w większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. W razie zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej (> 5 x GGN) należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.4).

Wpływ na 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.

Po zastosowaniu niektórych leków z grupy statyn zgłaszano następujące działania niepożądane
- zaburzenia seksualne.
- pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).

Odnotowano częstsze występowanie rabdomiolizy, ciężkich zdarzeń dotyczących nerek i wątroby (głównie zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych) przy stosowaniu dawki 40 mg.

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

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania leku. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i w razie potrzeby - podtrzymujące. Konieczne jest monitorowanie czynności wątroby oraz aktywności kinazy kreatynowej (CK). Hemodializa nie jest w tym przypadku skutecznym sposobem leczenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, 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 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 frakcji LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji HDL-cholesterolu. Rozuwastatyna powoduje także zmniejszenie stężenia lipoproteiny ApoB, frakcji nie-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i zwiększa stężenie lipoproteiny ApoA-I (patrz Tabela 3). Rozuwastatyna zmniejsza również współczynniki LDL-C/HDL-C, całkowitego C/HDL-C, nie-HDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

Tabela 3: Odpowiedź w zależności od dawki u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (typ IIa i IIb) (uśredniona zmiana procentowa w odniesieniu do wartości początkowych).

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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

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

W dużym badaniu, 435 pacjentom z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią podawano rozuwastatynę w dawce od 20 mg do 80 mg z zastosowaniem schematu wymuszonego zwiększania dawki. Wszystkie dawki wykazały korzystny wpływ na parametry lipidowe i osiągnięcie celu terapii. Po zwiększeniu dawki dobowej do 40 mg (w ciągu 12 tygodni leczenia), stężenie LDL-C zmniejszyło się o 53%. 33% pacjentów osiągnęło zalecany w wytycznych EAS cel terapii dla stężenia LDL-C (< 3 mmol/l).

W otwartym badaniu z zastosowaniem wymuszonego zwiększania dawki oceniano reakcję 42 pacjentów (w tym 8 pacjentów pediatrycznych) z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią na leczenie rozuwastatyną w dawce od 20 mg 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 wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (METEOR), 984 pacjentów w wieku od 45 do 70 lat z małym ryzykiem choroby wieńcowej serca (zdefiniowanym jako wskaźnik ryzyka oszacowany wg skali Framingham <10% w ciągu 10 lat), ze średnią wartością LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), lecz z subkliniczną miażdżycą tętnic (zdiagnozowaną za pomocą badania grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej ściany tętnicy szyjnej, ang. *Carotid Intima Media Thickness – CIMT*) zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej przez 2 lata rozuwastatynę w dawce 40 mg raz na dobę lub placebo.

Rozuwastatyna znacząco spowolniła współczynnik progresji maksymalnej wartości CIMT dla 12 miejsc w tętnicy szyjnej w porównaniu do placebo o -0,0145 mm/rok [95% przedział ufności – 0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Zmiana w stosunku do wartości początkowych wynosiła -0,0014 mm/rok (-0,12%/rok [nieznamienna statystycznie]) dla rozuwastatyny, w porównaniu do progresji o +0,0131 mm/rok (1,12%/rok [p<0,0001]) dla placebo. Do tej pory nie udokumentowano bezpośredniego związku pomiędzy zmniejszeniem wartości CIMT a zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Populacja biorąca udział w badaniu METEOR należała do grupy małego ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej serca i nie reprezentuje docelowej populacji dla rozuwastatyny stosowanej w dawce 40 mg. Dawka 40 mg powinna być przepisywana jedynie

pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem chorób 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 poważnych zdarzeń związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi o charakterze miażdżycowym został oceniony u 17802 mężczyzn (≥50 lat) i kobiet (≥60 lat).
Uczestnicy badania byli losowo przydzielani do grupy stosującej placebo (n=8901) lub do 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 otrzymującą placebo.
Analiza „*post-hoc*" podgrupy wysokiego ryzyka złożonej z osób z wyjściowym wskaźnikiem ryzyka według skali Framingham >20% (1558 pacjentów) wykazała statystycznie istotną redukcję (p = 0,028) złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych, udar mózgu i zawał serca dla rozuwastatyny w porównaniu z placebo. Redukcja ryzyka bezwzględnego (ARR) na 1000 pacjento-lat wyniosło 8,8. Całkowita śmiertelność pozostała niezmieniona w tej grupie pacjentów dużego ryzyka (p=0,193). Analiza „*post-hoc*" w podgrupie pacjentów wysokiego ryzyka (9302 pacjentów) z wyjściowym wskaźnikiem ryzyka wg skali SCORE ≥5% (ekstrapolowana dla pacjentów powyżej 65 roku życia) wykazała statystycznie istotne (p = 0,0003) zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał serca dla rozuwastatyny w porównaniu z placebo. Redukcja ryzyka bezwzględnego wyniosła 5,1 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność pozostała niezmieniona w tej grupie pacjentów wysokiego ryzyka (p = 0,076).
W badaniu JUPITER 6,6% pacjentów stosujących rozuwastatynę i 6,2% przyjmujących placebo przerwało badanie ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania terapii były: ból mięśni (0,3% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,2% w grupie stosującej placebo), ból brzucha (0,03% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,02% w grupie stosującej placebo) i wysypka (0,02% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,03% w grupie stosującej placebo). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi z częstością większą lub zbliżoną do tej obserwowanej w przypadku placebo były 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, wieloośrodkowym, 12-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo (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 przynajmniej rok po pierwszej miesiączce) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną podawano 5, 10 lub 20 mg rozuwastatyny lub placebo raz na dobę przez 12 tygodni, a następnie wszyscy przyjmowali rozuwastatynę codziennie przez 40 tygodni. Na początku badania około 30% pacjentów w wieku 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% przez stosowanie rozuwastatyny w dawkach odpowiednio 5, 10 i 20 mg w porównaniu z 0,7% w przypadku stosowania placebo.
Na koniec 40-tygodniowej, otwartej fazy badania, w której stopniowo zwiększano dawkę rozuwastatyny do maksymalnie 20 mg raz na dobę, 70 ze 173 pacjentów (40,5%) osiągnęło cel terapeutyczny cholesterolu LDL-C poniżej 2,8 mmol/l.
Po 52 tygodniach leczenia w ramach badania nie stwierdzono wpływu na wzrost, masę ciała, BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 4.4). Badanie to (n = 176) nie było odpowiednie 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 raz na dobę, a u pacjentów w wieku od 10 do 17 lat (n = 134) maksymalnie do 20 mg raz na dobę.
Po 24 miesiącach leczenia rozuwastatyną średnie procentowe zmniejszenie stężenia 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, nie-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL- C, TG/HDL-C, nie-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Zmiana każdej z tych zmiennych prowadziła w kierunku potwierdzającym polepszenie profilu lipidowego. 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).

Rozuwastatyna była badana w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu klinicznym ze zmianą schematu leczenia w toku badania, w którym produkt leczniczy w dawce 20 mg raz dziennie lub placebo podawano 14 dzieciom i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat) z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Badanie obejmowało aktywną, 4-tygodniowa fazę wprowadzenia dietetycznego, podczas której pacjenci byli leczeni rozuwastatyną w dawce 10 mg, fazę cross-over (zmiany schematu leczenia), na którą składał się 6-tygodniowy okres leczenia rozuwastatyną w dawce 20 mg z poprzedzającym go lub następującym po nim 6-tygodniowym okresem podawania placebo i 12-tygodniową fazą leczenia podtrzymującego, podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali rozuwastatynę w dawce 20 mg. Pacjenci, którzy rozpoczęli udział w badaniu w trakcie leczenia ezetymibem lub zabiegami aferezy, kontynuowali to leczenie przez cały czas trwania badania.
Obserwowano istotne statystycznie (p=0,005) zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl lub 2,2 mmol/l) po 6 tygodniach leczenia rozuwastatyną w dawce 20 mg w porównaniu z placebo. Zaobserwowano również statystycznie istotne zmniejszenie stężeń cholesterolu całkowitego (20,1%, p=0,003), cholesterolu nie-HDL-C (22,9%, p=0,003) oraz ApoB (17,1%, p=0,024). Stwierdzono także redukcję TG, LDL-C/HDL-C, całkowitego-C/HDL-C, nie-HDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-1 po 6 tygodniach leczenia rozuwastatyną w dawce 20 mg w porównaniu z placebo. Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL-C po 6 tygodniach leczenia rozuwastatyną w dawce 20 mg, które nastąpiło po 6 tygodniach stosowania placebo utrzymywało się przez 12 tygodni ciągłego leczenia.
Po zwiększeniu dawki do 40 mg u jednego pacjenta nastąpiło dalsze zmniejszenie stężenia LDL-C (8,0%), całkowitego stężenia C (6,7%) i nie-HDL-C (7,4%) po 6 tygodniach leczenia.
Podczas rozszerzonego, otwartego leczenia u 9 z tych pacjentów leczonych rozuwastatyną w dawce 20 mg przez okres 90 tygodni, redukcja LDL-C utrzymywała się w zakresie od -12,1% do -21,3%.
U 7 ocenianych pacjentów w grupie dzieci i młodzieży (w wieku od 8 do 17 lat) z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, podlegających ocenie w otwartym badaniu z wymuszonym zwiększaniem dawki (patrz wyżej), procentowe zmniejszenia stężenia LDL-C (21,0%), całkowitego-C (19,2%) oraz cholesterolu nie-HDL-C (21,0%) względem wartości wyjściowych po 6 tygodniach leczenia rozuwastatyną w dawce 20 mg były spójne z wartościami obserwowanymi w opisanym wcześniej badaniu w grupie dzieci i młodzieży z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.
Europejska Agencja ds. Leków uchyliła obowiązek przedłożenia wyników badań z zastosowaniem rozuwastatyny u dzieci w wieku do 18 lat w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, pierwotnej mieszanej dyslipidemii oraz w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym (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 powstawania cholesterolu i usuwania LDL-C. Objętość dystrybucji rozuwastatyny wynosi około 134 l. Rozuwastatyna wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami, w około 90%.

Metabolizm
Rozuwastatyna jest metabolizowana w niewielkim stopniu (około 10%). W badaniach metabolizmu wykonanych *in vitro* z użyciem ludzkich hepatocytów wykazano, że rozuwastatyna ma małe powinowactwo do enzymów układu cytochromu P450. Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie rozuwastatyny jest CYP2C9, w mniejszym stopniu, izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi wykrytymi metabolitami są N-demetylowane i laktonowe pochodne. Metabolit N-demetylowany jest około 50% mniej aktywny niż rozuwastatyna, a metabolit w postaci laktonu uważa się za nieaktywny klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności reduktazy HGM-CoA.

Eliminacja
Około 90% rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem (zarówno dawka wchłonięta, jak i niewchłonięta), natomiast pozostała część jest wydalana z moczem. Około 5% jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 19 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zwiększa się, gdy podaje się większe dawki. Średni klirens osoczowy wynosi około 50 l/h (współczynnik 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 ogólnoustrojowa na rozuwastatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się po wielokrotnym podaniu w ciągu doby.

Szczególne grupy pacjentów
Wiek i płeć
Nie stwierdzono klinicznie istotnej zależności właściwości farmakokinetycznych rozuwastatyny od wieku i płci dorosłych pacjentów. Ekspozycja na rozuwastatynę dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wydaje się być zbliżona lub niższa niż ta obserwowana u dorosłych pacjentów z dyslipidemią (patrz poniżej „Dzieci i młodzież").

Rasa
U pacjentów pochodzących z Azji (Japończyków, Chińczyków, Filipińczyków, Wietnamczyków i Koreańczyków) stwierdzono około 2-krotne zwiększenie wartości mediany powierzchni pola pod krzywą (AUC) i stężenia maksymalnego (C_{max}) w porównaniu z rasą kaukaską; u pacjentów pochodzenia azjatycko-indyjskiego występowało około 1,3-krotne zwiększenie wartości mediany AUC i C_{max}. Badania farmakokinetyczne u populacji kaukaskiej i czarnej nie wykazały różnic istotnych klinicznie.

Zaburzenia czynności nerek
W badaniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wpływają na stężenie rozuwastatyny lub N-demetylowanego metabolitu w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 30 ml/min) stwierdzono 3-krotne zwiększenie stężenia preparatu i 9-krotne zwiększenie stężenia N-demetylowanego metabolitu w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. U pacjentów dializowanych stężenie rozuwastatyny w stanie stacjonarnym było o około 50% większe niż u zdrowych ochotników.

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

Polimorfizm genetyczny
Rozmieszczenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, związane jest z czynnością białek transportujących OATP1B1 oraz BCRP kodowanych przez gen SLCO1B1 (w białku OATP1B1) i ABCG2 (w białku BCRP). Niektóre warianty tych genów, takie jak: SLCO1B1 c.521CC oraz ABCG2 c.421AA są związane z około 1.6 większą ekspozycją na rozuwastatynę (AUC) lub odpowiednio 2,4-krotnie wyższą ekspozycją w porównaniu do genotypów SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. U pacjentów, u których stwierdzono genotypy SLCO1B1 c.521CC lub ABCG2 c.421AA, zaleca się mniejszą dawkę dobową rozuwastatyny.

Dzieci i młodzież
Dwa badania farmakokinetyczne z zastosowaniem rozuwastatyny (podawanej w tabletkach) u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w wieku 10-17 lat lub 6-17 lat (łącznie 214 pacjentów) wykazały, że ekspozycja na działanie leku u dzieci i młodzieży jest porównywalna lub mniejsza niż u pacjentów dorosłych. Ekspozycja na rozuwastatynę była przewidywalna w odniesieniu do dawki i 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 obserwowano u myszy, szczurów oraz w mniejszym stopniu, wraz ze zmianami w pęcherzyku żółciowym, u psów; zmiany te nie występowały u małp. Dodatkowo po podaniu większych dawek obserwowano działanie uszkadzające jądra u małp i psów. U szczurów obserwowano toksyczny wpływ na rozrodczość, w tym zmniejszenie wielkości, masy i przeżycia nowonarodzonych szczurów po podaniu dawek toksycznych dla matki, kiedy ekspozycja ustrojowa była kilkakrotnie większa niż po podaniu dawki leczniczej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka
Hypromeloza
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk

Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25˚C w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium lub PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 28, 30, 84, 90, 98, 100 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:
16712 (Rosucard, 10 mg)
16713 (Rosucard, 20 mg)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.04.2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.08.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2026