CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zaranta, 5 mg, tabletki powlekane
Zaranta, 10 mg, tabletki powlekane
Zaranta, 15 mg, tabletki powlekane
Zaranta, 20 mg, tabletki powlekane
Zaranta, 30 mg, tabletki powlekane
Zaranta, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zaranta, 5 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletka zawiera 5 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 43,5 mg laktozy jednowodnej.

Zaranta, 10 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletka zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 87,0 mg laktozy jednowodnej.

Zaranta, 15 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletka zawiera 15 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 130,5 mg laktozy jednowodnej.

Zaranta, 20 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletka zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 174,0 mg laktozy jednowodnej.

Zaranta, 30 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletka zawiera 30 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 261,0 mg laktozy jednowodnej.

Zaranta, 40 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletka zawiera 40 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 348,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Zaranta, 5 mg, tabletki powlekane:
Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane koloru białego lub prawie białego. Na jednej stronie widoczny jest napis „C33”.
Średnica: około 5,5 mm, grubość: 2,7 – 3,3 mm.

Zaranta, 10 mg, tabletki powlekane:
Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane koloru białego lub prawie białego. Na jednej stronie widoczny jest napis „C34”.
Średnica: około 7,0 mm, grubość: 3,3 – 4,2 mm.

Zaranta, 15 mg, tabletki powlekane:
Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane koloru białego lub prawie białego. Na jednej stronie widoczny jest napis „C37”.
Średnica: około 8,0 mm, grubość: 4,1 – 4,6 mm.

Zaranta, 20 mg, tabletki powlekane:
Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane koloru białego lub prawie białego. Na jednej stronie widoczny jest napis „C35”.
Średnica: około 9 mm, grubość: 4,2 – 4,9 mm.

Zaranta, 30 mg, tabletki powlekane:
Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane koloru białego lub prawie białego. Na jednej stronie widoczny jest napis „C38”.
Średnica: około 10,0 mm, grubość: 5,5 – 6,2 mm.

Zaranta, 40 mg, tabletki powlekane:
Podłużne tabletki powlekane koloru białego lub prawie białego. Na jednej stronie widoczny jest napis „C36”.
Długość: około 15,5 mm, szerokość: około 8 mm, grubość: 4,5 – 5,5 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 hipercholestrolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) jako leczenie dodatkowe do 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 leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym
Zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy (patrz punkt 5.1), jako dodatek do działań mających 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

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami zależnie od celu terapii oraz reakcji pacjenta na leczenie.

Leczenie hipercholesterolemii
Zalecana dawka początkowa to 5 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. 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), ostateczne zwiększenie dawki do 30 mg lub do maksymalnej dawki 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 rozpoczynanie leczenia dawką 30 lub 40 mg było prowadzone pod kontrolą specjalisty.

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

Dzieci i młodzież
Stosowanie produktu leczniczego u dzieci powinno być prowadzone przez specjalistę.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat (faza wg skali Tannera <II-V)
Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
U dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zalecana 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 i młodzieży 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 i młodzieży na leczenie, jak zalecają rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów pediatrycznych (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną dzieci i młodzież powinny być na standardowej diecie obniżającej stężenie cholesterolu; stosowanie diety powinno być kontynuowane podczas leczenia rozuwastatyną.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
U dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zalecana maksymalna dawka wynosi 20 mg raz na dobę.
Zalecana dawka początkowa wynosi 5 do 10 mg raz na dobę zależnie od wieku, masy ciała oraz wcześniejszego stosowania statyn. Zwiększanie dawki do dawki maksymalnej 20 mg raz na dobę 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 odnośnie stosowania innej dawki niż 20 mg jest ograniczone w tej grupie pacjentów.

Tabletki powlekane o mocy 30 i 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 Zaranta u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku
Zalecana dawka początkowa u pacjentów starszych niż 70 lat wynosi 5 mg (patrz punkt 4.4).
Nie jest konieczne dodatkowe dostosowanie dawki ze względu na wiek.

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 dawek wynoszących 30 i 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie produktu leczniczego Zaranta w każdej dawce jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3 i punkt 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 wątroby (patrz punkt 4.4). Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh. Stosowanie produktu leczniczego Zaranta jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci różnych ras
U pacjentów pochodzących z Azji stwierdzano zwiększoną ekspozycję ustrojową na rozuwastatynę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). U pacjentów pochodzenia azjatyckiego zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg. Stosowanie dawek wynoszących 30 i 40 mg jest przeciwwskazane u tych pacjentów.

Polimorfizm genetyczny
Wykazano, że genotypy SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC i ABCG2 (BCRP) c.421AA są związane ze zwiększoną ekspozycją na rozuwastatynę. U pacjentów, u których stwierdzono genotyp c.521CC lub c.421AA, zaleca się połowę zwykle stosowanej dawki, czyli maksymalnie 20 mg rozuwastatyny raz na dobę (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

Czynniki predysponujące do miopatii
Zalecana dawka początkowa u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii wynosi 5 mg (patrz punkt 4.4).
Stosowanie dawek wynoszących 30 i 40 mg jest przeciwwskazane u niektórych pacjentów z tej grupy (patrz punkt 4.3).

Leczenie współistniejące
Rozuwastatyna jest substratem dla różnych białek transportujących (np. OATP1B1 oraz BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rabdomiolizy) jest zwiększone, gdy rozuwastatyna jest podawana równocześnie z pewnymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu z powodu interakcji z tymi białkami transportującymi (np. z cyklosporyną oraz niektórymi inhibitorami proteaz, w tym połączeniami rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5). Wskazane jest, aby wziąć pod uwagę informacje dotyczące wspomnianych produktów leczniczych w przypadku ich jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Zaranta.
Gdy jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych, a jeżeli stosowanie tych leków jest konieczne, należy rozważyć czasowe odstawienie rozuwastatyny. W sytuacjach, gdy stosowanie tych produktów leczniczych równocześnie z rozuwastatyną jest niemożliwe do uniknięcia, należy uważnie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia skojarzonego oraz z dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Zaranta może być stosowany o każdej porze dnia, z pokarmem lub bez pokarmu.

4.3 Przeciwwskazania

- u pacjentów z nadwrażliwością na rozuwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym z niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy 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 przyjmujących jednocześnie połączenie sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru (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 dawkach wynoszących 30 i 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnikami predysponującymi do występowania miopatii i (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 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

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 Zaranta i rozważyć alternatywne leczenie.
Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja, taka jak SJS lub DRESS podczas stosowania leku Zaranta, nie należy nigdy ponownie stosować tego leku u tego pacjenta.

Działanie na nerki
U pacjentów leczonych dużymi dawkami produktu leczniczego Zaranta, zwłaszcza dawką 40 mg, stwierdzano sporadyczne lub przemijające występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywanej testem paskowym. Nie stwierdzono, aby występowanie proteinurii poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). Ilość zgłaszanych ciężkich zaburzeń czynności nerek po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu jest większa po dawce 40 mg. U pacjentów leczonych dawką 30 lub 40 mg należy rozważyć kontrolę czynności nerek podczas rutynowej kontroli.

Działanie na mięśnie szkieletowe
U pacjentów leczonych wszystkimi dawkami produktu leczniczego Zaranta, zwłaszcza dawkami powyżej 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii oraz rzadko rabdomiolizy. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki wystąpienia rabdomiolizy podczas stosowania ezetymibu

jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Z uwagi na możliwość wystąpienia interakcji farmakodynamicznej (patrz punkt 4.5) należy zachować ostrożność podczas skojarzonego stosowania tych leków.
Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania rabdomiolizy związanej ze stosowaniem rozuwastatyny po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu jest większa po dawce 40 mg.

Efekty nerwowo-mięśniowe
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 leczniczego Zaranta. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej
Nie należy badać aktywności kinazy kreatynowej (CK) po wytężonym 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
Produkt leczniczy Zaranta, 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,
- nadużywanie alkoholu,
- wiek > 70 lat,
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia substancji czynnej w osoczu krwi (patrz punkty 4.2, 4.5 oraz 5.2)
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

U tej grupy 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 produktu leczniczego Zaranta 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 (IMNM, ang. *immune-mediated necrotising myopathy*) 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 i rozuwastatyny. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny w dawkach wynoszących 30 i 40 mg oraz leków z grupy fibratów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Produktu leczniczego Zaranta nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, należy przerwać leczenie statynami przez cały okres terapii kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym niektórych zakończonych zgonem) wśród pacjentów leczonych skojarzeniem kwasu fusydowego i statyn (patrz punkt 4.5). Pacjentowi trzeba zalecić, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni, natychmiast zgłosił się do lekarza.
Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego, np. w przypadku leczenia ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Zaranta i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych oraz pod ścisłym nadzorem lekarza.

Nie należy stosować produktu leczniczego Zaranta, jeśli u pacjenta występują objawy mogące świadczyć o ostrej, ciężkiej miopatii, lub w sytuacji usposabiającej do wystąpienia wtórnej niewydolności nerek na skutek rabdomiolizy (np. sepsa, niedociśnienie, rozległy zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, wewnątrzwydzielnicze i elektrolitowe lub niekontrolowane drgawki).

Wpływ na czynność wątroby
Produkt leczniczy Zaranta, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, powinien być stosowany 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 produktu leczniczego Zaranta, jeśli aktywność aminotransferaz jest 3-krotnie większa niż górna granica normy. Ilość poważnych incydentów wątrobowych (głównie podwyższonego poziomu aminotransferaz) zgłaszanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu jest większa po dawce 40 mg.

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

Rasa
W badaniach farmakokinetyki wykazano zwiększoną ekspozycję na lek u pacjentów z Azji 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 jednocześnie z różnymi inhibitorami proteazy w skojarzeniu z rytonawirem. Należy rozważyć zarówno korzyść wynikającą ze zmniejszenia stężeń lipidów wskutek stosowania rozuwastatyny u pacjentów z zakażeniem HIV przyjmujących inhibitory proteazy, jak i możliwość zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy. Jednoczesne stosowanie z niektórymi inhibitorami proteazy nie jest zalecane, o ile nie dostosuje się dawki rozuwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłaszane były pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc związanej ze stosowaniem niektórych statyn, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, bezproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utratę masy ciała oraz gorączkę). Jeśli podejrzewa się, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba 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 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 i młodzież
Ocena wzrostu, masy ciała, indeksu BMI (ang. *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 2 latach nie wykryto wpływu na wzrost, masę ciała, indeks BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży przyjmującej rozuwastatynę przez 52 tygodnie, wzrost aktywności kinazy kreatyniny > 10 × GGN (górna granica normy) i objawy mięśniowe następujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowane były częściej w porównaniu do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8).

Nietolerancja laktozy
Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy.

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 dla wątrobowego transportera wychwytującego OATP1B1 oraz dla transportera wypływu BCRP. Jednoczesne 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). Stosowanie rozuwastatyny jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych jednocześnie cyklosporyną (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływa na stężenie cyklosporyny.

Inhibitory proteazy: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i inhibitorów proteazy może znacząco zwiększyć ekspozycję na rozuwastatynę (patrz Tabela 1), jednak 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 proteazy (300 mg atazanawiru i 100 mg rytonawiru), powodowało odpowiednio około trzykrotne i siedmiokrotne zwiększenie AUC i C_{max} dla rozuwastatyny. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny oraz niektórych kombinacji inhibitorów proteazy można rozważyć po uważnym przeanalizowaniu dostosowania dawki rozuwastatyny z uwzględnieniem spodziewanego zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 4.5 Tabela 1).

Tikagrelor: Tikagrelor hamuje transporter BCRP, powodując 2,6-krotny wzrost AUC rosuwastatyny, co może skutkować zwiększonym ryzykiem miopatii. Należy rozważyć korzyści wynikające z zapobiegania poważnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym dzięki stosowaniu rosuwastatyny oraz ryzyko związane ze zwiększonym stężeniem rosuwastatyny w osoczu.

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 przeprowadzonych specyficznych badaniach interakcji nie wykazano farmakokinetycznych interakcji z fenofibratem, jednakże można się spodziewać wystąpienia interakcji farmakodynamicznych. 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 dawkach wynoszących 30 i 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 było związane z 1,2-krotnym zwiększeniem wartości AUC dla rozuwastatyny u pacjentów z hipercholesterolemią (Tabela 1). Jednakże nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej pomiędzy rozuwastatyną a ezetymibem w aspekcie działań niepożądanych (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 $AUC_{(0-t)}$ o 20% i stężenia maksymalnego (C_{max}) o 30%. Ta interakcja może być spowodowana zwiększeniem motoryki przewodu pokarmowego po zastosowaniu erytromycyny.

Enzymy układu cytochromu P450: Z badań in vivo oraz in vitro wynika, że rozuwastatyna nie ma działania hamującego lub pobudzającego izoenzymy układu cytochromu P450. Ponadto enzymy te mają słabe powinowactwo do rozuwastatyny. Dlatego nie są spodziewane interakcje wynikające z wpływu na metabolizm zależny od układu enzymatycznego cytochromu P450. Nie stwierdzono występowania klinicznie istotnych interakcji pomiędzy rozuwastatyną a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ani ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz także Tabela 1): Gdy konieczne jest podawanie rozuwastatyny jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zwiększają ekspozycję na rozuwastatynę, dawki rozuwastatyny należy dostosować.
Wskazane jest, aby wziąć pod uwagę informacje dotyczące wspomnianych produktów leczniczych w przypadku ich jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Zaranta.
Leczenie należy rozpocząć od dawki rozuwastatyny 5 mg raz na dobę, jeżeli spodziewane zwiększenie ekspozycji (AUC) jest około 2-krotne lub większe. Należy dostosować maksymalną dawkę dobową rozuwastatyny tak, aby spodziewana ekspozycja na rozuwastatynę nie przekroczyła ekspozycji przy stosowaniu dawki dobowej 40 mg rozuwastatytny przyjmowanej bez wchodzących w interakcje produktów leczniczych, na przykład dawka rozuwastatyny 20 mg z gemfibrozylem (zwiększenie 1,9-krotne) oraz dawka rozuwastatyny 10 mg przy jednoczesnym podawaniu atazanawiru/rytonawiru (zwiększenie 3,1-krotne).

Jeśli stwierdzono, że produkt leczniczy zwiększa AUC rosuwastatyny mniej niż 2-krotnie, nie ma konieczności zmniejszania dawki początkowej, ale należy zachować ostrożność w przypadku zwiększania dawki produktu leczniczego Zaranta powyżej 20 mg.

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

2-krotny lub wyższy niż 2-krotny wzrost AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania produktu leczniczego wchodzącego w interakcję	**Schemat dawkowania rozuwastatyny**	**Zmiana wartości AUC dla rozuwastatyny***
Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg-100 mg-100 mg) + Woksylaprevir (100 mg) raz na dobę, 15 dni	10 mg, dawka pojedyncza	7,4-krotne ↑
Cyklosporyna 75 mg dwa razy na dobę do 200 mg dwa razy na dobę, 6 miesięcy	10 mg, raz na dobę, 10 dni	7,1-krotne ↑
Darolutamid, 600 mg dwa razy na dobę, 5 dni	5 mg, dawka pojedyncza	5,2-krotne ↑
Regorafenib 160 mg, raz na dobę, 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	3,8-krotne (↑)
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę, 8 dni	10 mg, dawka pojedyncza	3,1-krotne ↑
Roksadustat 200 mg co drugi dzień	10 mg, dawka pojedyncza	2,9-krotne ↑
Welpataswir 100 mg raz na dobę	10 mg, dawka pojedyncza	2,7-krotne (↑)
Momelotinib 200 mg, raz na dobę, 6 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,7-krotnie ↑
Ticagrelor 90 mg dwa razy na dobę, 2 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,6-krotnie ↑
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-krotne (↑)
Teriflunomid, Leflunomid	Niedostępny	2,5-krotne (↑)
Wadadustat 600 mg raz na dobę, 8 dni	20 mg, dawka pojedyncza	2,5-krotne (↑)
Grazoprewir 200 mg / elbaswir 50 mg raz na dobę, 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,3-krotne (↑)
Glekaprewir 400 mg / pibrentaswir 120 mg raz na dobę, 7 dni	5 mg raz na dobę, 7 dni	2,2-krotne (↑)
Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 17 dni	20 mg, raz na dobę, 7 dni	2,1-krotne ↑
Kapmatynib 400 mg dwa razy na dobę	10 mg, dawka pojedyncza	2,1-krotne ↑
Klopidogrel, dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg po 24 h	20 mg, dawka pojedyncza	2-krotne ↑
Fostamatinib 100 mg dwa razy na dobę	20 mg, dawka pojedyncza	2,0-krotne ↑
Tafamidis 61 mg dwa razy/dobę w dniu 1 i 2, następnie raz/dobę w dniach od 3 do 9	10 mg, dawka pojedyncza	2,0-krotne ↑

Mniejszy niż 2-krotny wzrost AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania produktu leczniczego wchodzącego w interakcję	**Schemat dawkowania rozuwastatyny**	**Zmiana wartości AUC dla rozuwastatyny***
Febuksostat 120 mg raz na dobę	10 mg, dawka pojedyńcza	1,9-krotne ↑
Gemfibrozyl 600 mg dwa razy na dobę, 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	1,9-krotne ↑
Eltrombopag 75 mg raz na dobę, 5 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, 7 dni	1,5-krotne ↑
Typranawir 500 mg/rytonawir 200 mg dwa razy na dobę, 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, 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4-krotne ↑**
Ezetymib 10 mg raz na dobę, 14 dni	10 mg, raz na dobę, 14 dni	1,2-krotne ↑**
Zmniejszenie AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania produktu leczniczego wchodzącego w interakcję	**Schemat dawkowania rozuwastatyny**	**Zmiana wartości AUC dla rozuwastatyny***
Erytromycyna 500 mg cztery razy na dobę, 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	20% ↓
Baikalina 50 mg trzy razy na dobę, 14 dni	20 mg, dawka pojedyncza	47% ↓
*Dane podane jako krotność zmiany przedstawiają prostą proporcję pomiędzy ekspozycją na rozuwastatynę podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami, a ekspozycją podczas podawania samej rozuwastatyny. Dane podane jako zmiana wyrażona w % przedstawiają procentową zmianę względem ekspozycji podczas stosowania samej rozuwastatyny. Zwiększenie oznaczone zostało symbolem "↑", a zmniejszenie - symbolem "↓". **Przeprowadzono szereg badań interakcji dla różnych dawek rozuwastatyny, w tabeli pokazano najbardziej istotną proporcję. AUC = pole pod krzywą		

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

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 u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy pochodnych kumaryny) może powodować zwiększenie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR). Odstawienie lub zmniejszenie dawki

rozuwastatyny może powodować zmniejszenie INR. W takich przypadkach należy odpowiednio kontrolować INR.

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

Inne stosowane produkty lecznicze
Digoksyna: Na podstawie przeprowadzonych odpowiednich badań dotyczących interakcji można przypuszczać, że nie występują klinicznie istotne interakcje z digoksyną.

Kwas fusydowy: nie prowadzono badań dotyczących interakcji rozuwastatyny z kwasem fusydowym. Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy może być zwiększone przez stosowanie kwasu fusydowego jednocześnie ze statynami. Mechanizm tej interakcji (czy jest on farmakodynamiczny lub farmakokinetyczny lub jedno i drugie) nie jest jeszcze znany. Istnieją doniesienia o rabdomiolizie (w tym kilka 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 interakcji zostały przeprowadzone tylko u pacjentów dorosłych. Zakres interakcji u dzieci i młodzieży nie jest znany.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie rozuwastatyny w ciąży i okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.
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 stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA przewyższa korzyści wynikające z leczenia kobiet w ciąży. Wyniki badań wykonanych na zwierzętach zawierają ograniczone dowody toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli podczas leczenia 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 produktu leczniczego Zaranta, istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt. Produkt leczniczy Zaranta jest przeciwwskazany do stosowania w okresie laktacji.

Płodność
Brak znanego wpływu na płodność po zastosowaniu rozuwastatyny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem rozuwastatyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże na podstawie właściwości farmakodynamicznych można sądzić, że rozuwastatyna nie powinna wywierać takiego wpływu. W czasie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy, co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane związane ze stosowaniem 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.

Tabela działań niepożądanych
Na podstawie danych z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, profil działań niepożądanych rozuwastatyny przedstawiono w poniższej tabeli. Wymienione działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującą klasyfikacją: często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Działania niepożądane na podstawie danych z badań klinicznych oraz uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Nieznana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Trombocytopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy		Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Cukrzyca[1]				
Zaburzenia psychiczne					Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zawroty głowy			Polineuro-patia, utrata pamięci	Neuropatia obwodowa, zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne), miastenia
Zaburzenia oka					Miastenia oczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					Kaszel, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, nudności, bóle brzucha		Zapalenie trzustki		Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych	Żółtaczka, zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, wysypka, pokrzywka			Zespół Stevensa-Johnsona, reakcja polekowa z eozynofilią i

					objawami ogólnymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni		Miopatia (w tym zapalenie mięśni) i rabdomioliza Zerwanie mięśnia Zespół toczniopodobny	Ból stawów	Choroby ścięgien, w niektórych przypadkach powikłane zerwaniem ścięgna Immunozależna miopatia martwicza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Hematuria	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia				Obrzęk
[1] Częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo ≥5,6 mmol/l, BMI>30 kg/m^2, podwyższone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).					

Wydaje się, że tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania działań niepożądanych zależy od dawki.

Działanie na nerki: U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, stwierdzanej testem paskowym. Podczas leczenia dawkami 10 lub 20 mg u mniej niż 1% pacjentów i u 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg stwierdzano występowanie białka w moczu od „brak" lub „śladowe" do „++" lub więcej w teście paskowym. Po zastosowaniu dawki 20 mg stwierdzano występowanie 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.

Działanie 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).

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.
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowego zapalenie płuc, szczególnie podczas długotrwałej terapii (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 × 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.: + 48 22 49-21-301
Faks: +48 22 49-21-309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rozuwastatyna jest skuteczna u dorosłych 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 klinicznym, obejmującym 435 pacjentów z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią, podawano od 20 do 80 mg rozuwastatyny, zwiększając dawkę w sposób wymuszony. Stosowanie każdej dawki powodowało korzystne działanie na stężenie lipidów oraz osiągnięcie przez pacjenta celu terapii. Po zwiększeniu dawki dobowej do 40 mg (w ciągu 12 tygodni leczenia) stwierdzono zmniejszenie stężenia LDL-C o 53%. Cel terapii zgodny z zaleceniami EAS dla stężenia LDL-C (< 3 mmol/l) osiągnęło trzydzieści trzy procent (33%) pacjentów.

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 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 (zdefiniowanych jako wskaźnik ryzyka Framingham <10% w ciągu 10 lat), ze średnią wartością LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), lecz z podkliniczną miażdżycą tętnic (zdiagnozowanej za pomocą badania grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej ściany tętnicy szyjnej, ang. *Carotid Infima 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 maksymalnego 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 [statystycznie nieistotne]) dla rozuwastatyny, w porównaniu do progresji o +0,0131 mm/rok (1,12%/rok [p<0,0001]) dla placebo. Jak do tej pory nie zademonstrowano bezpośredniego związku pomiędzy zmniejszeniem wartości CIMT a zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Populacja biorąca udział w badaniu METEOR należy do grupy małego ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej serca i nie reprezentuje docelowej populacji dla rozuwastatyny stosowanej w dawce 40 mg. Większe dawki (takie jak 30 i 40 mg) powinny być przepisywane 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 dużych zdarzeń związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi o charakterze miażdżycowym został oceniony u 17802 mężczyzn (≥50 lat) i kobiet (≥60 lat).

Uczestnicy badania byli losowo przypisani do grupy 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 stosującą placebo.
Analiza „post-hoc" podgrupy wysokiego ryzyka złożonej z osób z wyjściowym współczynnikiem ryzyka według skali Framingham >20% (1558 pacjentów) wykazała statystycznie znaczącą redukcję (p = 0,028) złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego dla rozuwastatyny w porównaniu z placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka 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 dużego ryzyka (9302 pacjentów) z wyjściową wartością ryzyka wg skali punktacyjnej Framingham Risk Score (FRS) ≥5% (ekstrapolowana dla pacjentów powyżej 65 lat) wykazała statystycznie znaczące (p = 0,0003) zmniejszenie złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego dla rozuwastatyny w porównaniu z placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyniosło 5,1 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność pozostała niezmieniona w tej grupie pacjentów dużego ryzyka (p=0,076).
W badaniu JUPITER, 6,6% pacjentów stosujących rozuwastatynę i 6,2% przyjmujących placebo przerwało badanie ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania terapii były: ból mięśni (0,3% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,2% w grupie stosującej placebo), ból brzucha (0,03% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,02% w grupie stosującej placebo) i wysypka (0,02% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,03% w grupie stosującej placebo). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi z częstością większą lub zbliżoną do tej obserwowanej w przypadku placebo były infekcje układu moczowego (8,7% w grupie stosującej rozuwastatynę, 8,6% w grupie z placebo), zapalenia nosogardła (7,6% w przypadku rozuwastatyny, 7,2% w przypadku placebo), ból pleców (7,6% w grupie z rozuwastatyną, 6,9% w grupie z placebo) i ból mięśni (7,6% w przypadku rozuwastatyny, 6,6% w grupie placebo).

Dzieci i młodzież
W podwójnie ślepym, randomizowanym, wieloośrodkowym, 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 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 33,8%, 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 w postaci stężenia 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 i młodzieży 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, miesiąc 24: 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-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 lek w dawce 20 mg raz dziennie lub placebo były podawane 14 dzieciom i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat) z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Badanie to obejmowało: 4-tygodniową czynną 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 okresem podawania placebo; oraz 12-tygodniową fazę leczenia podtrzymującego, w której wszyscy pacjenci byli leczeni rozuwastatyną w dawce 20 mg. Pacjenci, którzy rozpoczęli udział w badaniu w trakcie terapii ezetymibem lub aferezą, kontynuowali to leczenie przez cały okres udziału w badaniu.

Po 6 tygodniach leczenia rozuwastatyną w dawce 20 mg w porównaniu z placebo zaobserwowano statystycznie istotne (p=0,005) zmniejszenie stężenia LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl lub 2,2 mmol/l). Zaobserwowano również statystycznie istotne zmniejszenie stężeń cholesterolu całkowitego (20,1%, p=0,003), cholesterolu nie-HDL (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 do 90 tygodni, redukcja LDL-C utrzymywała się w zakresie od -12.1% do -21,3%.

U 7 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%), cholesterolu całkowitego (19,2%) oraz cholesterolu nie-HDL (21,0%) względem wartości wyjściowych po 6 tygodniach leczenia rozuwastatyną w dawce 20 mg były spójne z obserwowanymi w opisanym wcześniej badaniu u dzieci i młodzieży z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Europejska Agencja ds. Leków uchyliła zobowiązanie do przedłożenia wyników badań z zastosowaniem referencyjnego produktu leczniczego zawierającego rozuwastatynę u dzieci w wieku od 0 do poniżej 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 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 (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 ustrojowa na rozuwastatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się po wielokrotnym podaniu w ciągu doby.

Specjalne grupy pacjentów

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

Rasa: U pacjentów 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 (OATP1B1) i gen ABCG2 (BCRP). Niektóre warianty tych genów, takie jak: SLCO1B1 c.521CC oraz ABCG2 c.421AA są związane z około 1,6 większą ekspozycją (AUC) lub odpowiednio 2,4-krotnie wyższą ekspozycją, w porównaniu z genotypami SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. U pacjentów, u których stwierdzono te genotypy (SLCO1B1 c.521CC lub ABCG2 c.421AA), zalecane jest stosowanie mniejszej dawki rozuwastatyny.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane 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 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

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna typ 12
Magnezu wodorotlenek
Magnezu stearynian
Krospowidon typ A

<u>*Otoczka tabletki:*</u>
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

<u>Zaranta, 15 mg, 30 mg tabletki powlekane</u>: 2 lata
<u>Zaranta, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, tabletki powlekane</u>: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zaranta, 5 mg, tabletki powlekane
Blister (PA/Aluminium/PVC/Aluminium). Jedno pudełko tekturowe zawiera 28, 30 lub 56 tabletek powlekanych.

Zaranta, 10 mg, 20 mg, 40 mg, tabletki powlekane
Blister (PA/Aluminium/PVC/Aluminium). Jedno pudełko tekturowe zawiera 28, 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Zaranta, 15 mg, 30 mg, tabletki powlekane
Blister (PA/Aluminium/PVC/Aluminium). Jedno pudełko tekturowe zawiera 28, 30, 56 lub 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki
Polska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zaranta, 5 mg – 16721
Zaranta, 15 mg – 24280
Zaranta, 10 mg – 16722
Zaranta, 30 mg – 24281
Zaranta, 20 mg – 16723
Zaranta, 40 mg – 16724

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

Zaranta, 15 mg, 30 mg tabletki powlekane:
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.09.2017 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.03.2022 r.

Zaranta, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, tabletki powlekane:
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.04.2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.12.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.08.2026 r.