

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg rozuwastatyny (w postaci soli wapniowej).
Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci soli wapniowej).
Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci soli wapniowej).
Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg rozuwastatyny (w postaci soli wapniowej).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Laktoza:

Każda tabletki powlekana 5 mg zawiera 12,4 mg laktozy.
Każda tabletki powlekana 10 mg zawiera 24,9 mg laktozy.
Każda tabletki powlekana 20 mg zawiera 49,8 mg laktozy.
Każda tabletki powlekana 40 mg zawiera 99,6 mg laktozy.

Żółcień pomarańczowa:

Każda tabletki powlekana 10 mg zawiera 0,009 mg żółcieni pomarańczowej.
Każda tabletki powlekana 20 mg zawiera 0,018 mg żółcieni pomarańczowej.
Każda tabletki powlekana 40 mg zawiera 0,036 mg żółcieni pomarańczowej.

Czerwień Allura:

Każda tabletki powlekana 5 mg zawiera 0,003 mg czerwieni Allura.
Każda tabletki powlekana 10 mg zawiera 0,010 mg czerwieni Allura.
Każda tabletki powlekana 20 mg zawiera 0,020 mg czerwieni Allura.
Każda tabletki powlekana 40 mg zawiera 0,04 mg czerwieni Allura.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

5 mg: żółta, okrągła, dwuwypukła tabletki powlekana, o średnicy 4,3 mm, z wytłoczonym napisem „M” po jednej stronie i „RS” po drugiej stronie.

10 mg: różowa, okrągła, dwuwypukła tabletki powlekana, o średnicy 5,55 mm, z wytłoczonym napisem „M” po jednej stronie i „RS1” po drugiej stronie.

20 mg: różowa, okrągła, dwuwypukła tabletki powlekana, o średnicy 7,14 mm, z wytłoczonym napisem „M” po jednej stronie i „RS2” po drugiej stronie.

40 mg: różowa, owalna, dwuwypukła tabletki powlekana, o wymiarach 11,5 x 7 mm, z wytłoczonym napisem „M” po jednej stronie i „RS4” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie hipercholesterolemii

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat z pierwotną hipercholesterolemią (typ IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub dyslipidemią mieszaną (typ IIb) jako uzupełnienie diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające.

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną jako uzupełnienie diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Produkt leczniczy Rosugen można przyjmować o każdej porze dnia, z pokarmem lub bez pokarmu.

Leczenie hipercholesterolemii

Zalecana dawka początkowa to 5 mg lub 10 mg, doustnie, raz na dobę zarówno u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni innymi lekami z grupy statyn, jak 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 niżej). Jeżeli jest to konieczne, po 4 tygodniach leczenia dawkę można zwiększyć (patrz punkt 5.1). Z powodu zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych po podaniu dawki 40 mg w porównaniu ze stosowaniem mniejszych dawek (patrz punkt 4.8) zwiększenie dawki do dawki maksymalnej 40 mg można rozważyć jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (szczególnie pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią), u których nie uzyskano spodziewanego celu terapii po zastosowaniu dawki 20 mg. Pacjenci leczeni dawką 40 mg powinni pozostawać pod rutynową kontrolą (patrz punkt 4.4). Zaleca się, aby wprowadzanie dawki 40 mg odbywało się pod kontrolą specjalisty.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

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

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku u dzieci powinno być prowadzone przez specjalistę.

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

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

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

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

U dzieci w wieku od 6 do 17 lat z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną maksymalna zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 5 do 10 mg raz na dobę w zależności od wieku, masy ciała oraz wcześniejszego stosowania leków z grupy statyn. Zwiększenie dawki do maksymalnej dawki 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 dotyczące stosowania innej dawki niż 20 mg jest ograniczone w tej grupie pacjentów.

Tabletki 40 mg nie są odpowiednie 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 Rosugen u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) wynosi 5 mg. Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie produktu Rosugen w jakiegokolwiek dawce jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3 i punkt 5.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

Pacjenci różnych ras

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

Polimorfizm genetyczny

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

Pacjenci predysponowani do miopatii

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

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

Terapia współlistniejąca

Rozuwastatyna jest substratem dla różnych białek transportujących (np. OATP1B1 i BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rhabdomyolizy) jest zwiększone, gdy rozuwastatyna jest podawana jednocześnie z pewnymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu z powodu interakcji z tymi białkami transportującymi (np. cyklosporyną oraz niektórymi inhibitorami proteaz, w tym kombinacjami rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5). Gdy jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych, a jeżeli konieczne, należy rozważyć czasowe zaprzestanie leczenia rozuwastatyną. W sytuacjach, gdy stosowanie tych produktów równocześnie z rozuwastatyną jest niemożliwe do uniknięcia, należy uważnie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z dostosowania dawkowania rozuwastatyny i terapii równoległej (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Rosugen jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na rozuwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym z niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy i zwiększeniem aktywności którejkolwiek z nich przekraczającym 3-krotnie górną granicę normy (GGN)
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min)
- u pacjentów z miopatią
- u pacjentów jednocześnie leczonych cyklosporyną

- u pacjentek w ciąży, w okresie karmienia piersią i u pacjentek w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży

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

- umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min)
- niedoczynność tarczycy
- genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny
- wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leku z grupy fibratów
- nadużywanie alkoholu
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia produktu we krwi
- pochodzenie z Azji
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie na nerki

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

Działanie na mięśnie

U pacjentów leczonych rozuwastatyną, zwłaszcza dawkami powyżej 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii lub rzadko rabdomiolizy. Po zastosowaniu jednocześnie ezetymibu i inhibitora reduktazy HMG-CoA obserwowano bardzo rzadkie przypadki rabdomiolizy. Należy zachować ostrożność, jeśli te leki są stosowane łącznie, ponieważ nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (patrz punkt 4.5).

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

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Nie należy badać aktywności kinazy kreatynowej (CK) po intensywnym wysiłku fizycznym 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 badaniu kontrolnym CK > 5 x GGN.

Przed rozpoczęciem leczenia

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

- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny

- wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leków z grupy fibratów
- nadużywanie alkoholu
- wiek > 70 lat
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia substancji czynnej w surowicy (patrz punkt 4.2, 4.5 i 5.2)
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów

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

W trakcie leczenia

Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie powiadomił lekarza, jeśli pojawią się niewyjaśnione bóle mięśni, osłabienie siły mięśniowej lub skurcze mięśni, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy wykonać badanie aktywności kinazy kreatynowej. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacząco zwiększona ($> 5 \times \text{GGN}$) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują dolegliwości podczas codziennych czynności (nawet wtedy, gdy $\text{CK} \leq 5 \times \text{GGN}$), leczenie należy przerwać. Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie produktu leczniczego Rosugen lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą. Jeśli u pacjenta nie występują objawy kliniczne, nie jest konieczna rutynowa kontrola aktywności kinazy kreatynowej.

Podczas przyjmowania lub po zakończeniu przyjmowania statyn, w tym rozuwastatyny, bardzo rzadko zgłaszano martwiczą miopatię o podłożu immunologicznym (IMNM - = immunozależna miopatia martwicza). Klinicznie IMNM charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej w surowicy, które utrzymują się pomimo zaprzestania leczenia statynami.

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

Produktu leczniczego Rosugen nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo, a także przez 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego jest uważane za konieczne, należy przerwać leczenie statynami na cały okres terapii. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym niektórych zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących kwas fusydowy i statyny w skojarzeniu (patrz punkt 4.5). Pacjentom należy zalecić, aby natychmiast zgłosili się do lekarza jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy w postaci osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni.

Leczenie statyną można wznowić po upływie siedmiu dni od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest długotrwałe podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego, np. w przypadku leczenia ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Rosugen i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych oraz pod ścisłym nadzorem lekarza.

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

Działanie na czynność wątroby

Produkt leczniczy Rosugen, 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 Rosugen, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy jest ponad 3-krotnie większa niż górna granica normy. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony wątroby (głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych) po wprowadzeniu leku do obrotu, jest większa po dawce 40 mg.

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

Rasa

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

Inhibitory proteazy

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

Śródmiąższowa choroba płuc

W wyjątkowych przypadkach donoszono o występowaniu śródmiąższowego zapalenia płuc podczas stosowania niektórych statyn, szczególnie podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.8).

Występujące objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, spadek masy ciała, gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęło się śródmiąższowe zapalenie płuc, należy przerwać leczenie statynami.

Cukrzyca

Niektóre dane sugerują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju 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 grup ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI>30kg/m², ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z 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, w większości u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Dzieci i młodzież

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

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

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Rosugen, tabletki powlekane, zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt zawiera również czerwień Allura (E129) oraz żółcień pomarańczową (E110) (tabletki 10 mg, 20 mg oraz 40 mg), które mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ równoległe stosowanych leków na rozuwastatynę

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

Cyklosporyna: Podczas jednoczesnego leczenia rozuwastatyną i cyklosporyną, wartości pola pod krzywą osoczkowego stężenia w czasie (area under the curve; AUC) były dla rozuwastatyny średnio 7 razy wyższe niż u zdrowych ochotników (patrz Tabela 1). Produkt leczniczy Rosugen jest przeciwwskazany u pacjentów przyjmujących równocześnie cyklosporynę (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

Inhibitory proteaz: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i inhibitorów proteaz znacząco zwiększa ekspozycję na rozuwastatynę (patrz Tabela 1). Dokładny mechanizm tej interakcji nie jest znany. Na przykład, w przeprowadzonym badaniu farmakokinetycznym jednoczesne zastosowanie u zdrowych ochotników rozuwastatyny w dawce 10 mg oraz produktu złożonego zawierającego dwa inhibitory proteaz (300 mg atazanawiru i 100 mg rytonawiru), powodowało odpowiednio około trzykrotne i siedmiokrotne zwiększenie AUC i C_{max} dla rozuwastatyny. Równoczesne stosowanie rozuwastatyny

oraz niektórych kombinacji inhibitorów proteaz można rozważyć po uważnym przeanalizowaniu zmian dawkowania rozuwastatyny z uwzględnieniem spodziewanego zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 4.5 Tabela 1).

Gemfibrozyl i inne leki zmniejszające stężenie lipidów: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny z gemfibrozylem prowadziło do 2-krotnego zwiększenia maksymalnego stężenia rozuwastatyny C_{max} oraz pola powierzchni pod krzywą (AUC) rozuwastatyny (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 oraz niacyny (kwasu nikotynowego) w dawce zmniejszającej stężenie lipidów (1 g na dobę lub większej) zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii, prawdopodobnie dlatego, że leki te same mogą wywołać miopatię. Jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów i rozuwastatyny w dawce 40 mg jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.4). U tych pacjentów należy rozpocząć leczenie od dawki 5 mg.

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

Leki przeciw nadkwaśności: Jednoczesne podawanie rozuwastatyny i zawiesin zmniejszających kwaśność soku żołądkowego zawierających wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu powodowało zmniejszenie stężenia rozuwastatyny w osoczu o około 50%. Działanie to było mniejsze, gdy leki zobojętniające były zażywane 2 godziny po zastosowaniu rozuwastatyny. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie było badane.

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

Enzymy cytochromu P450: Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że rozuwastatyna nie ma działania hamującego lub pobudzającego izoenzymy układu cytochromu P450. Ponadto enzymy te mają słabe powinowactwo do rozuwastatyny. Z tego względu interakcje międzylekowe wynikające z metabolizmu przy udziale cytochromu P450 nie są spodziewane. Nie stwierdzono występowania klinicznie istotnych interakcji z flukonazolem (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ani ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz także Tabela 1): Gdy konieczne jest podawanie produktu Rosugen równoległe z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zwiększają ekspozycję ustroju na rozuwastatynę, dawki produktu Rosugen powinny zostać dostosowane. Należy rozpocząć od dawki produktu Rosugen 5 mg raz na dobę, jeżeli spodziewane zwiększenie ekspozycji (AUC) jest około 2-krotne lub większe. Należy dostosować maksymalną dawkę dobową produktu Rosugen, tak aby spodziewana ekspozycja nie przekroczyła ekspozycji przy stosowaniu dawki dobowej 40 mg przyjmowanej bez wchodzących w interakcje produktów leczniczych, na przykład dawka produktu Rosugen 20 mg z gemfibrozylem (zwiększenie 1,9-krotne) oraz dawka produktu Rosugen 10 mg przy jednoczesnym podawaniu rytonawiru/atazanawiru (zwiększenie 3,1-krotne).

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

Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC dla rozuwastatyny *
Cyklosporyna 75 mg dwa razy/dobę do 200 mg dwa razy/dobę, przez 6 miesięcy	10 mg raz/dobę, przez 10 dni	7,1-krotnie ↑
Atazanawir 300 mg / rytonawir 100 mg raz/dobę, przez 8 dni	10 mg, dawka pojedyncza	3,1-krotnie ↑
Symeprewir 150 mg raz/dobę, przez 7 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,8-krotnie ↑
Lopinawir 400 mg / rytonawir 100 mg dwa razy/dobę, przez 17 dni	20 mg raz/dobę, przez 7 dni	2,1-krotnie ↑
Klopidogrel 300 mg dawka nasycająca, następnie 75 mg po 24 godzinach	20 mg, dawka pojedyncza	2-krotnie ↑
Gemfibrozyl 600 mg dwa razy/dobę, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	1,9-krotnie ↑
Eltrombopag 75 mg raz/dobę, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,6-krotnie ↑
Darunawir 600 mg / rytonawir 100 mg dwa razy/dobę, przez 7 dni	10 mg raz/dobę, 7 dni	1,5-krotnie ↑
Typranawir 500 mg / rytonawir 200 mg dwa razy/dobę, przez 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4-krotnie ↑
Dronedaron 400 mg dwa razy/dobę	Niedostępny	1,4-krotnie ↑
Itrakonazol 200 mg raz/dobę, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4-krotnie ↑**
Ezetymib 10 mg raz/dobę, przez 14 dni	10 mg, raz/dobę, przez 14 dni	1,2-krotnie ↑**
Fosamprenawir 700 mg / rytonawir 100 mg dwa razy/dobę, przez 8 dni	10 mg, dawka pojedyncza	↔
Aleglitazar 0,3 mg, przez 7 dni	40 mg, przez 7 dni	↔
Sylimaryna 140 mg trzy razy/dobę, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	↔
Fenofibrat 67 mg trzy razy/dobę, przez 7 dni	10 mg, przez 7 dni	↔
Ryfampicyna 450 mg raz/dobę, przez 7 dni	20 mg, dawka pojedyncza	↔
Ketokonazol 200 mg dwa razy/dobę, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	↔
Flukonazol 200 mg raz/dobę, przez 11 dni	80 mg, dawka pojedyncza	↔
Erytromycyna 500 mg cztery razy/dobę, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	20% ↓

Baicalin 50 mg trzy razy/dobę, 20 mg, dawka pojedyncza 47% ↓
przez 14 dni

* Dane podane jako krotność zmiany przedstawiają prostą proporcję między ekspozycją na rozuwastatynę podczas równoczesnego stosowania z innymi lekami a ekspozycją podczas podawania samej tylko rozuwastatyny. Dane podane jako zmiana względna wyrażona w % przedstawiają procentową zmianę względem ekspozycji podczas stosowania samej tylko rozuwastatyny.

Zwiększenie zostało oznaczone symbolem “↑”, brak zmiany - symbolem “↔”, a zmniejszenie – symbolem “↓”.

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

Wpływ rozuwastatyny na równolegle stosowane leki

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

Doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) etynyloestradolu i norgestrelu odpowiednio o 26 i 34%. Zwiększone stężenie leku w osoczu należy uwzględnić podczas ustalania dawki 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 leki

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

Kwas fusydowy: Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji rozuwastatyny z kwasem fusydowym. Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rhabdomyolizy, może być zwiększone przez jednoczesne ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm tej interakcji (farmakodynamiczny lub farmakokinetyczny, lub oba) nie jest jeszcze znany. Istnieją doniesienia o przypadkach rhabdomyolizy (w tym również przypadków śmiertelnych) u pacjentów otrzymujących oba leki w skojarzeniu.

Jeśli leczenie ogólnoustrojowe kwasem fusydowym jest konieczne w trakcie trwania leczenia kwasem fusydowym, to leczenie rozuwastatyną należy przerwać. Patrz również punkt 4.4

Dzieci i młodzież: Badania interakcji zostały przeprowadzone tylko u pacjentów dorosłych. Zakres i stopień interakcji w populacji pediatrycznej nie są znane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Rosugen jest przeciwwskazany w czasie ciąży i laktacji.

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Ze względu na to, że cholesterol oraz inne produkty jego przemiany są niezbędne do prawidłowego rozwoju płodu, spodziewane ryzyko wynikające ze stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA przewyższa korzyści wynikające z leczenia kobiety w ciąży. Wyniki badań wykonanych na

zwierzętach zawierają ograniczone dowody toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli podczas leczenia tym produktem pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast przerwać leczenie.

Produkt leczniczy Rosugen jest wydzielany z mlekiem karmiących samic szczura. Nie ma danych na temat wydzielania z mlekiem kobiet karmiących (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem rozuwastatyny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Na podstawie właściwości farmakodynamicznych rozuwastatyny, można sądzić, że nie powinna wywierać takiego wpływu. W czasie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy, co należy wziąć pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

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

Lista niepożądanych działań leku przedstawiona w postaci tabelarycznej

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

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych określono według następującej konwencji: często (>1/100, <1/10); niezbyt często (>1/1000, <1/100); rzadko (>1/10 000, <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Systemowa klasyfikacja narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje z nadwrażliwości włącznie z obrzękiem naczyńioruchowym		
Zaburzenia endokrynologiczne	Cukrzyca ¹				
Zaburzenia psychiczne					Depresja

Systemowa klasyfikacja narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy Zawroty głowy			Polineuropatia Upośledzenie pamięci	Neuropatia obwodowa Zaburzenia snu (w tym bezsenność oraz koszmary senne)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>					Kaszel Duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Zaparcie Nudności Ból brzucha		Zapalenie trzustki		Biegunka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			Zwiększone stężenia aminotransferaz wątrobowych	Żółtaczka Zapalenie wątroby	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Świąd Wysypka Pokrzywka			Zespół Stevensa-Johnsona
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Ból mięśni		Miopatia (w tym zapalenie mięśni) Rabdomioliza	Bóle stawów	Choroby ścięgien, czasem powikłane zerwaniem Immunozaależ na miopatia martwicza
<i>Zaburzenia nerek i układu moczowego</i>				Krwiomocz	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>				Ginekomastia	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Oslabienie				Obrzęk

¹ Częstość występowania zależy będzie od obecności bądź braku czynników ryzyka (poziom glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², podwyższone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Podobnie 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, wykrywanej testem paskowym. Podczas leczenia dawkami

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

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

Działanie na mięśnie szkieletowe: U pacjentów leczonych rozuwastatyną, szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólu mięśni, miopatii (w tym zapalenia mięśni) oraz rzadko rhabdomyolizy 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 ($>5 \times \text{GGN}$) 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 seksualne.

Pojedyncze przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc, szczególnie podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

Opisywana częstość występowania rhabdomyolizy, poważnych zdarzeń nerkowych i poważnych zdarzeń wątrobowych (polegających głównie na zwiększeniu aktywności aminotransferaz wątrobowych) jest większa przy dawce 40 mg.

Dzieci i młodzież:

W 52-tygodniowym badaniu klinicznym wzrost aktywności CK 10 razy ponad górną granicę normy i objawy ze strony mięśni po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowane były częściej w 52-tygodniowym badaniu klinicznym przeprowadzonym wśród dzieci i młodzieży w porównaniu z osobami dorosłymi (patrz punkt 4.4). Pod innymi względami profil bezpieczeństwa rozuwastatyny u dzieci i młodzieży był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

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: Leki zmniejszające 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 ułatwiając wychwytywanie i katabolizm LDL i hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej liczby cząstek VLDL i LDL.

Działanie farmakodynamiczne

Rozuwastatyna zmniejsza stężenie zwiększonej frakcji LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i triglicerydów (TG) oraz zwiększa stężenie HDL-cholesterolu. Rozuwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia apolipoproteiny B (ApoB), cholesterolu frakcji nie-HDL, VLDL i VLDL-TG i zwiększa stężenie apolipoproteiny A-I (ApoA-I) (patrz tabela 3). Rozuwastatyna zmniejsza również współczynniki LDL-C/HDL-C, cholesterol całkowity/HDL-C i nie-HDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

Tabela 3. Reakcja na zastosowaną dawkę leku u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią typu IIa i IIb (uśredniona zmiana w procentach w odniesieniu do wartości początkowych)

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

Działanie lecznicze jest 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 hipertriglicydemią lub bez niej, niezależnie od rasy, płci, wieku, występowania chorób dodatkowych, takich jak cukrzyca czy rodzinna hipercholesterolemia.

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

W dużym badaniu klinicznym obejmującym 435 pacjentów z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią podawano od 20 do 80 mg rozuwastatyny, zwiększając dawkę w sposób wymuszony. Wszystkie dawki produktu korzystnie działały na stężenia lipidów oraz osiągnięcie przez pacjenta celów terapii. Po zwiększeniu dawki dobowej do 40 mg (w ciągu 12 tygodni leczenia) stwierdzono zmniejszenie stężenia LDL-C o 53%. Stężenie LDL-C (<3 mmol/l), które jest celem terapii wg zaleceń EAS, osiągnęło 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 20 mg 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 kwasem nikotynowym zwiększa stężenie HDL-C (patrz punkt 4.4).

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

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

Uczestników badania rozdzielano losowo do grupy otrzymującej placebo ($n=8901$), lub do grupy leczonej rozuwastatyną w dawce 20 mg raz dziennie ($n=8901$) i obserwowano przez okres średnio 2 lat.

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

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

5,1 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność pozostała niezmienną w tej grupie pacjentów dużego ryzyka ($p=0,076$).

W badaniu JUPITER 6,6% pacjentów stosujących rozuwastatynę i 6,2% pacjentów przyjmujących placebo przerwała badanie ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania terapii były: bóle mięśni (0,3% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,2% w grupie stosującej placebo), bóle 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 zdarzeniami niepożądanymi występującymi z częstością większą lub zbliżoną do tej obserwowanej w przypadku placebo były: infekcje dróg moczowych (8,7% w grupie rozuwastatyny, 8,6% w grupie placebo), zapalenie nosogardła (7,6% w grupie stosującej rozuwastatynę, 7,2% w grupie stosującej placebo), bóle pleców (7,6% w grupie z rozuwastatyną, 6,9% w grupie z placebo) i bóle mięśni (7,6% w przypadku rozuwastatyny, 6,6% w grupie placebo).

Dzieci i młodzież

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, wielośrodkowym, kontrolowanym placebo, 12-tygodniowym badaniu ($n = 176$; 97 chłopców i 79 dziewcząt), a następnie w 40-tygodniowej ($n = 173$, 96 chłopców i 77 dziewcząt) otwartej fazie badania, polegającej na zwiększaniu dawki rozuwastatyny, pacjentom w wieku od 10 do 17 lat (II-V faza rozwoju płciowego według skali Tannera, dziewczęta, u których minął co najmniej 1 rok od pierwszej miesiączki) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną podawano 5, 10 lub 20 mg rozuwastatyny lub placebo raz na dobę przez 12 tygodni, a następnie wszyscy przyjmowali rozuwastatynę codziennie przez 40 tygodni. Na początku badania około 30% pacjentów w wieku 10-13 lat i około 17%, 18%, 40% i 25% było odpowiednio w II, III, IV lub V fazie rozwoju płciowego według skali Tannera.

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

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

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

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

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

Podczas stosowania rozuwastatyny w dawkach 5 mg, 10 mg oraz 20 mg osiągnięto również statystycznie istotne średnie zmiany względem wartości wyjściowych następujących drugorzędowych zmiennych w postaci lipidów i lipoprotein: HDL-C, TC, 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 lek w dawce 20 mg raz na dobę 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.

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 rozuwastatyny u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do poniżej 18 lat w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, pierwotnej mieszanej dyslipidemii oraz w zapobieganiu incydentów sercowo-naczyniowych (informacje dotyczące stosowania u dzieci zamieszczono w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Dystrybucja: Rozuwastatyna jest w znacznym stopniu wychwytywana przez wątrobę, główne miejsce 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 CYP 2C9, w mniejszym stopniu izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi wykrytymi metabolitami są pochodne N-demetylowane i laktonowe. Metabolity N-demetylowane są o około 50% mniej aktywne niż rozuwastatyna, a metabolity w postaci laktonów są uważane za nieaktywne klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności reduktazy HMG-CoA.

Eliminacja: Około 90% rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem (odsetek ten obejmuje wchłoniętą i niewchłoniętą substancję czynną). Pozostała część jest wydalana z moczem. Około 5% wydalana się z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 19 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zwiększa się przy większych dawkach. Średnia geometryczna klirensu osocznego wynosi około 50 l/h (współczynnik odchylenia 21,7%). Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wątrobowy wychwyty rozuwastatyny odbywa się przy udziale transportera błonowego OATP-C. Transporter ten ma ważne znaczenie dla procesu wątrobowej eliminacji rozuwastatyny.

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

Specjalne grupy pacjentów:

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

Rasa: U pacjentów rasy azjatyckiej (pochodzących z Japonii, Chin, Filipin, Wietnamu i Korei) stwierdzono około 2-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) w porównaniu z rasą zachodnio-kaukaską. U Hindusów występuje 1,3-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą i C_{max} . Nie stwierdzono, jaki jest związek tych obserwacji z czynnikami środowiskowymi lub genetycznymi. Badania farmakokinetyczne u populacji kaukaskiej i negroidalnej nie wykazały różnic istotnych klinicznie.

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

Niewydolność wątroby: 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 z 8 i z 9 punktami w skali Child-Pugh stwierdzono co najmniej 2-krotne zwiększenie ekspozycji w porównaniu z pacjentami z grup mających mniejszą liczbę punktów w skali Child-Pugh. Nie ma danych dotyczących pacjentów z grupy mających powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh.

Polimorfizm genetyczny: Rozmieszczenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, związane jest z czynnością białek transportujących OATP1B1 oraz BCRP. U pacjentów z polimorfizmami genetycznymi SLCO1B1 (OATP1B1) oraz/lub ABCG2 (BCRP) istnieje ryzyko wystąpienia zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. Indywidualne polimorfizmy SLCO1B1 c.521CC oraz ABCG2 c.421AA są związane z większą ekspozycją (AUC) na rozuwastatynę w porównaniu z genotypami SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. Takie konkretne

genotypowanie nie jest wykonywane w praktyce klinicznej, lecz u pacjentów, o których wiadomo, że mają tego typu polimorfizmy zalecane jest stosowanie mniejszej dawki 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 nieobserwowane 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 uszkodzające jądra u małp i psów. U szczurów obserwowano toksyczny wpływ na rozrodczość, w tym zmniejszenie wielkości, masy i przeżycia nowonarodzonych szczurów po podaniu dawek toksycznych dla matki, kiedy ekspozycja ustrojowa była kilkakrotnie większa niż po podaniu dawki leczniczej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Magnezu tlenek
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Otoczka

Tabletka powlekana 5 mg:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza 15 cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna
Żółcień chinolinowa (E104)
Czerwień Allura (E129)
Indygotyna (E 132)

Tabletka powlekana 10 mg, 20 mg lub 40 mg:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza 15 cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna
Żółcień pomarańczowa (E110)

Czerwień Allura (E129)
Indygotyna (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Opakowania blistrowe: 2 lata

Butelka z HDPE: 2 lata. Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PA/Aluminium/LDPE + środek pochłaniający wilgoć + HDPE/Aluminium

Blistry z OPA/aluminium/PVC/Aluminium

Blistry z PVC/Aclar/Aluminium.

Wielkości opakowań: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych.

Butelka z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Wielkości opakowań: 28, 30, 56, 60, 84 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

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlandia

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

Rosugen, 5 mg, tabletki powlekane: 18905

Rosugen, 10 mg, tabletki powlekane: 18906

Rosugen, 20 mg, tabletki powlekane: 18907

Rosugen, 40 mg, tabletki powlekane: 18908

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 listopad 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 7 wrzesień 2017

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