


Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Wyrobków Medycznych i Produktów Biobójczych
ul. Żabkowska 41, 03-738 Warszawa
REGON: 015249601

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
TERYTORIYCZNYM


2009-09-14

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Crestor, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 40 mg rozuwastatyny (*Rosuvastatinum*) w postaci soli wapniowej. Każda tabletką zawiera 168,32 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Okrągłe, różowe tabletki, po jednej stronie wytłoczony napis „ZD4522” i „40”, druga strona gładka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające.

Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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) zwiększenie dawki do dawki maksymalnej 40 mg można rozważyć jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego (szczególnie pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią), u których nie uzyskano spodziewanego celu terapii po zastosowaniu dawki 20 mg. Pacjenci leczeni dawką 40 mg powinni pozostawać pod rutynową kontrolą (patrz punkt 4.4). Zaleca się, aby leczenie dawką 40 mg było prowadzone pod kontrolą specjalisty.

Produkt Crestor może być przyjmowany o każdej porze dnia z pokarmem lub bez pokarmu.

Dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności preparatu u dzieci. Doświadczenie ze stosowaniem preparatu u dzieci jest ograniczone do niewielkiej liczby pacjentów (w wieku 8 lat

lub starszych) z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Crestor u dzieci.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie stwierdzono zwiększenia ekspozycji ustrojowej na rozuwastatynę u pacjentów 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 Crestor 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 4.4 i punkt 5.2). U pacjentów pochodzących z Azji zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg. Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u tych pacjentów.

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).

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Crestor jest przeciwwskazane:

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

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

- umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min),
- niedoczynność tarczycy,
- genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny,
- wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leku z grupy fibratów,
- nadużywanie alkoholu,
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia produktu we krwi,
- 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 produktu Crestor, zwłaszcza dawką 40 mg, stwierdzano przemijające lub sporadyczne występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywanej testem paskowym. Nie stwierdzono, aby występowanie proteinurii poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony nerek w zastosowaniu klinicznym jest większa po dawce 40 mg. U pacjentów leczonych dawką 40 mg należy rozważyć kontrolę czynności nerek podczas rutynowej kontroli.

Działanie na mięśnie

U pacjentów leczonych produktem Crestor, zwłaszcza dawkami powyżej 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii oraz rzadko rhabdomyolizy. Po zastosowaniu jednocześnie ezetymibu i inhibitora reduktazy HMG-CoA obserwowano bardzo rzadkie przypadki rhabdomyolizy. 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 rhabdomyolizy związanej z produktem Crestor 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 ($>5 \times$ GGN), należy po 5-7 dniach wykonać badanie kontrolne. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli w badaniu kontrolnym $CK > 5 \times$ GGN.

Przed rozpoczęciem leczenia

Produkt Crestor, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia miopatii lub rhabdomyolizy. 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 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 ($>5 \times$ GGN), nie należy rozpoczynać terapii.

W trakcie leczenia

Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie powiadomił lekarza, jeśli wystąpią niewyjaśnione bóle mięśni, osłabienie siły mięśniowej lub skurcze mięśni, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy wykonać badanie aktywności kinazy kreatynowej. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacząco zwiększona ($>5 \times$ GGN) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują dolegliwości podczas codziennych czynności (nawet wtedy, gdy $CK \leq 5 \times$ GGN), należy przerwać leczenie. Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne

zastosowanie produktu Crestor 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.

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

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

Działanie na czynność wątroby

Produkt Crestor, 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 Crestor, 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 Crestor 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 punkt 4.2 i punkt 5.2).

Inhibitory proteazy

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami proteazy (patrz punkt 4.5).

Nietolerancja laktozy

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Cyklosporyna. Jednoczesne stosowanie produktu Crestor i cyklosporyny powoduje około 7-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) rozuwastatyny w porównaniu z powierzchnią pola stwierdzaną u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

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 kumaryny) może powodować zwiększenie międzynarodowego wskaźnika normalizowanego (INR). Zmniejszenie dawki

produktu Crestor lub zaprzestanie jego podawania może powodować zmniejszenie INR. W takich przypadkach należy odpowiednio kontrolować INR.

Gemfibrozyl i inne leki zmniejszające stężenie lipidów. Jednoczesne stosowanie produktu Crestor i gemfibrozylu powoduje 2-krotne zwiększenie maksymalnego stężenia rozuwastatyny C_{max} oraz powierzchni pola pod krzywą (AUC) (patrz punkt 4.4).

W oparciu o wyniki z przeprowadzonych specyficznych badań interakcji nie należy się spodziewać wystąpienia istotnych farmakokinetycznych interakcji z fenofibratem, jednakże mogą wystąpić interakcje farmakodynamiczne.

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

Ezetymib. Jednoczesne stosowanie produktu Crestor i ezetymibu nie wpływa na AUC ani C_{max} żadnego z leków. Jednak nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej i wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Inhibitory proteazy. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i inhibitorów proteazy znacząco zwiększa ekspozycję na rozuwastatynę. Dokładny mechanizm tej interakcji nie jest znany. W przeprowadzonym badaniu farmakokinetyki jednoczesne zastosowanie u zdrowych ochotników rozuwastatyny w dawce 20 mg i dwóch inhibitorów proteazy stosowanych łącznie (400 mg lopinawiru i 100 mg rytonawiru), powodowało w stanie stacjonarnym odpowiednio około dwu i pięciokrotne zwiększenie $AUC_{(0-24)}$ i C_{max} dla rozuwastatyny. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania rozuwastatyny u pacjentów z HIV leczonych inhibitorami proteazy (patrz punkt 4.4).

Leki przeciw nadkwaśności. Jednoczesne stosowanie produktu Crestor 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 produktu Crestor. Nie badano, jakie znaczenie ma ta interakcja w praktyce klinicznej.

Erytromycyna. Jednoczesne stosowanie produktu Crestor i erytromycyny powoduje zmniejszenie powierzchni pola pod krzywą $AUC_{(0-t)}$ rozuwastatyny o 20% i stężenia maksymalnego $C_{(max)}$ rozuwastatyny o 30%. Ta interakcja może być spowodowana zwiększeniem motoryki przewodu pokarmowego po zastosowaniu erytromycyny.

Doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza. Jednoczesne stosowanie produktu Crestor 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 produktu Crestor i hormonalnej terapii zastępczej, dlatego nie można wykluczyć występowania podobnego działania, jak podczas jednoczesnego stosowania ze środkami antykoncepcyjnymi. Leki te były stosowane jednocześnie i dobrze tolerowane przez wiele pacjentek biorących udział w badaniach klinicznych.

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

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. Nie stwierdzono występowania klinicznie istotnych interakcji z flukonazolem (inhibitor CYP 2C9 i CYP 3A4) ani ketokonazolem (inhibitor CYP 2A6 i CYP 3A4). Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny z itrakonazolem (inhibitor CYP 3A4) powodowało zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) rozuwastatyny o 28%. To niewielkie

zwiększenie nie ma znaczenia w praktyce klinicznej. Dlatego nie są spodziewane interakcje wynikające z wpływu na metabolizm zależny od układu enzymatycznego cytochromu P450.

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie produktu Crestor w ciąży i w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji. Ze względu na to, że cholesterol oraz inne produkty jego przemiany są niezbędne do prawidłowego rozwoju płodu, spodziewane ryzyko stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA przewyższa korzyści wynikające z leczenia kobiety w ciąży. Wyniki badań wykonanych na zwierzętach zawierają ograniczone dowody toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli podczas leczenia preparatem Crestor pacjentka zajdzie w ciążę, należy niezwłocznie przerwać leczenie. Rozuwasatyna jest wydzielana z mlekiem karmiących samic szczura. Nie ma danych dotyczących wydzielania z mlekiem kobiet karmiących (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Crestor na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Na podstawie właściwości farmakodynamicznych produktu Crestor można sądzić, że nie powinien on 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 produktu Crestor są najczęściej łagodne i przemijające. Mniej niż 4% pacjentów leczonych preparatem Crestor, biorących udział w kontrolowanych badaniach klinicznych, musiało zakończyć udział w badaniu ze względu na wystąpienie działań niepożądanych.

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującą klasyfikacją: występujące często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), występujące niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), występujące rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), występujące bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (gdy nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, zawroty głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaparcia, nudności, bóle brzucha.

Rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia dotyczące skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: świąd, zaczerwienienie oraz pokrzywka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Często: bóle mięśni.

Rzadko: miopatia (w tym zapalenie mięśni oka) i rabdomioliza.

Zaburzenia ogólne

Często: osłabienie.

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 produktem Crestor 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 zmianę wyniku białka w moczu z „brak” lub „śląd” na „++” lub więcej w teście paskowym. Po zastosowaniu dawki 20 mg stwierdzano zmianę wyniku białka w moczu z „brak” lub „śląd” na „++” lub więcej w teście paskowym nieznacznie częściej. W większości przypadków proteinuria zmniejsza się lub przemija podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały aby proteinuria poprzedzała wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek. U pacjentów leczonych produktem Crestor obserwowano występowanie hematurii, jednak dane z badań klinicznych wskazują, że jej częstość jest mała.

Działanie na mięśnie szkieletowe. U pacjentów leczonych produktem Crestor, szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii (w tym zapalenie mięśni oka) 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 ($>5 \times$ 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.

Po wprowadzeniu do obrotu. Poza wymienionymi powyżej działaniami niepożądanymi w okresie po wprowadzeniu do obrotu obserwowano występowanie:

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko: żółtaczka, zapalenie wątroby.

Rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Bardzo rzadko: artralgia.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko: polineuropatia, zaburzenia pamięci.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: hematuria.

Zaburzenia dotyczące skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: zespół Stevensa-Johnsona.

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

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

Sposób działania

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

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

Działanie farmakodynamiczne

Produkt Crestor zmniejsza stężenie zwiększonej frakcji LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji HDL-cholesterolu. Produkt Crestor powoduje zmniejszenie stężenia lipoproteiny ApoB, frakcji nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i zwiększa stężenie lipoproteiny ApoA-I (patrz tabela 1). Produkt Crestor zmniejsza również współczynniki LDL-C/HDL-C, całkowitego C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

Tabela 1. Reakcja na zastosowaną dawkę leku u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią typu IIa i IIb (uśredniona zmiana w procentach w odniesieniu do wartości początkowych)

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

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

Skuteczność kliniczna

Produkt Crestor jest skuteczny u pacjentów z hipercholesterolemią występującą z hipertriglicydemią 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 produktu Crestor 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, 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 produktu Crestor, zwiększając dawkę w sposób wymuszony. Wszystkie dawki produktu korzystnie działały na stężenie lipidów oraz osiągnięcie przez pacjenta celu terapii. Po zwiększeniu dawki dobowej do 40 mg (w ciągu 12 tygodni leczenia)

stwierdzono zmniejszenie stężenia LDL-C o 53%. Stężenie LDL-C <3 mmol/l (które jest celem terapii wg zaleceń EAS) osiągnęło 33% pacjentów.

W otwartym badaniu z zastosowaniem wymuszonego zwiększania dawki oceniano reakcję 42 pacjentów z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią na leczenie produktem Crestor 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 produktu Crestor jednocześnie z fenofibratem skuteczniej zmniejsza stężenie triglicerydów oraz że stosowanie jednocześnie z kwasem nikotynowym zwiększa stężenie HDL-C (patrz punkt 4.4).

Dotychczas nie wykazano, aby rozuwastatyna zapobiegała występowaniu powikłań związanych z nieprawidłowym stężeniem lipidów, takich jak choroba wieńcowa serca, gdyż nie zakończono badań oceniających wpływ produktu Crestor na śmiertelność i zachorowalność.

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 mg/dl), z subkliniczną miażdżycą naczyń tętniczych (stwierdzoną za pomocą pomiaru grubości ściany tętnicy szyjnej CIMT - *ang. Carotid Intima Media Thickness*) stosowano rozuwastatynę w dawce 40 mg na dobę lub placebo przez okres 2 lat. Rozuwastatyna znacznie zmniejszała szybkość progresji zmian maksymalnego CIMT mierzonej w 12 miejscach tętnicy szyjnej w porównaniu do placebo (przedział ufności 95% -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$). Zmiana od wartości początkowych wynosiła -0,0014 mm/rok (0,12%/rok – nieznamienista) dla rozuwastatyny i progresja o +0,0131 mm/rok (1,12%/rok ($p < 0,0001$)) dla placebo. Nie wykazano bezpośredniego związku pomiędzy zmniejszeniem CIMT i redukcją ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ryzyko choroby wieńcowej w grupie pacjentów biorących udział w badaniu METEOR było małe. Nie była to reprezentatywna grupa do stosowania produktu Crestor 40 mg. Dawka 40 mg powinna być przepisywana tylko pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Wydalanie

Okolo 90% rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmiennionej z kałem (zarówno dawka wchłonięta, jak i nie wchłonięta). Pozostała część jest wydalana z moczem. Okolo 5% jest wydalane z moczem w postaci niezmiennionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi okolo 19 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zwiększa się, gdy podaje się większe dawki. Średni klirens osoczowy wynosi okolo 50 l/h

(współczynnik 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.

Rasa

U pacjentów rasy azjatyckiej (pochodzących z Japonii, Chin, 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 czarnej nie wykazały różnic istotnych klinicznie.

Niewydolność nerek

W badaniach u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wpływają na stężenie rozuwastatyny lub N-demetylowanych metabolitów w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CrCl < 30$ ml/min) stwierdzono 3-krotne zwiększenie stężenia preparatu 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 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.

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

Tabletka

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia fosforan
Krospowidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Triacetyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Blistry. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Butelki HDPE. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Leku nie stosować po upływie terminu ważności, który jest podany na opakowaniu.

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminiowe lub folia aluminiowa. Jeden blister zawiera 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 lub 100 tabletek. Butelki HDPE po 30 i 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
S-151 85 Sodertalje
Szwecja

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

15137

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

2009-02-16

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 14.09.2009