CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg lub 40 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana 5 mg zawiera 41,9 mg laktozy.
Każda tabletka powlekana 10 mg zawiera 41,9 mg laktozy.
Każda tabletka powlekana 15 mg zawiera 62,9 mg laktozy.
Każda tabletka powlekana 20 mg zawiera 83,8 mg laktozy.
Każda tabletka powlekana 30 mg zawiera 125,7 mg laktozy.
Każda tabletka powlekana 40 mg zawiera 167,6 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

5 mg: białe, okrągłe (średnica 7 mm), lekko dwuwypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami i z wytłoczoną „5” po jednej stronie

10 mg: białe, okrągłe (średnica 7,5 mm), lekko dwuwypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami i z wytłoczoną „10” po jednej stronie

15 mg: białe, okrągłe (średnica 9 mm), lekko dwuwypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami i z wytłoczoną „15” po jednej stronie

20 mg: białe, okrągłe (średnica 10 mm) tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami

30 mg: białe, dwuwypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki z linią podziału po obu stronach (wymiary 15 mm x 8 mm). Linia podziału na tabletce tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

40 mg: białe, dwuwypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki (wymiary 16 mm x 8,5 mm)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie hipercholesterolemii

Pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat lub starszych (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) - jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych niefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające.

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

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym
Zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże (patrz punkt 5.1) wraz z działaniami mającymi na celu zmniejszenie innych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien stosować standardową dietę mającą na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu; stosowanie diety powinno być kontynuowane w trakcie leczenia. Dawkę należy ustalać indywidualnie, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami zależnie od celu terapii oraz reakcji pacjenta na leczenie.

Produkt leczniczy Roswera może być przyjmowany o każdej porze dnia, niezależnie od posiłków.

Nie wszystkie dawki produktu leczniczego Roswera mogą być dostępne.

Leczenie hipercholesterolemii
Zalecana dawka początkowa to 5 lub 10 mg, doustnie, raz na dobę, zarówno u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni innymi lekami z grupy statyn, jak również u pacjentów leczonych innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. W trakcie ustalania dawki początkowej u każdego pacjenta należy wziąć pod uwagę stężenie cholesterolu, czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jak również ryzyko działań niepożądanych (patrz poniżej). Jeśli jest to konieczne, po 4 tygodniach leczenia można zwiększyć dawkę (patrz punkt 5.1).

Z powodu zwiększonej częstości działań niepożądanych po podaniu dawki 40 mg w porównaniu ze stosowaniem mniejszych dawek (patrz punkt 4.8), zwiększenie dawki do 30 mg lub do dawki maksymalnej 40 mg, można rozważyć jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (w szczególności u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią), u których nie uzyskano spodziewanego celu terapii po zastosowaniu dawki 20 mg oraz pozostających pod regularną kontrolą lekarską (patrz punkt 4.4). Zaleca się, aby wprowadzanie dawki 30 mg lub 40 mg odbywało się pod kontrolą lekarza specjalisty.

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

Pacjenci w podeszłym wieku
Zalecana dawka początkowa u pacjentów w wieku powyżej 70 lat wynosi 5 mg (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) wynosi 5 mg. Stosowanie dawek 30 mg i 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie produktu leczniczego

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Nie stwierdzono zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej 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 ogólnoustrojowej na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.4). Brak danych dotyczących stosowania u pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh. Stosowanie produktu leczniczego Roswera jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Stosowanie u dzieci powinno być prowadzone przez lekarza 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 mg - 10 mg podawanych 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 mg - 20 mg podawanych 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 zalecana maksymalna dawka wynosi 20 mg raz na dobę.

Zalecana początkowa dawka to od 5 mg do 10 mg raz na dobę w zależności od wieku, masy ciała i wcześniejszego stosowania statyny. Dostosowywanie do maksymalnej dawki 20 mg raz na dobę powinno odbywać się w oparciu o indywidualną reakcję oraz tolerancję u dzieci i młodzieży, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną powinno się stosować standardową dietę obniżającą poziom cholesterolu u dzieci i młodzieży; dieta ta powinna być kontynuowana również podczas leczenia rozuwastatyną.

Doświadczenie dotyczące stosowania dawek innych niż 20 mg w tej populacji jest ograniczone.

Tabletki 30 mg i 40 mg nie są przeznaczone do stosowania u dzieci i młodzieży.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat
Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania rozuwastatyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie były badane. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Roswera u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Rasa

U pacjentów pochodzących z Azji obserwowano zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na rozuwastatynę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). U pacjentów pochodzących z Azji zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg. U tych pacjentów stosowanie dawek 30 mg i 40 mg jest przeciwwskazane.

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

Pacjenci predysponowani do miopatii
U pacjentów z czynnikami sprzyjającymi miopatii leczenie należy rozpoczynać od dawki 5 mg (patrz punkt 4.4).
Stosowanie dawek 30 mg i 40 mg jest przeciwwskazane u niektórych pacjentów z tej grupy (patrz punkt 4.3).

Terapia skojarzona
Rozuwastatyna jest substratem dla różnych białek transportujących (np. OATP1B1 oraz BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rabdomiolizy) jest zwiększone, gdy rozuwastatyna jest podawana jednocześnie z pewnymi lekami, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu z powodu interakcji z tymi białkami transportującymi (np. z cyklosporyną oraz niektórymi inhibitorami proteazy, w tym połączeniem rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5). Gdy jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych, a jeżeli konieczne, rozważyć czasowe przerwanie leczenia rozuwastatyną. W sytuacjach, gdy stosowanie tych leków jednocześnie z rozuwastayną 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 Roswera jest przeciwwskazane:
- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym niewyjaśnionym trwałym zwiększeniem stężenia aminotransferaz w surowicy, 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,
- w ciąży, w okresie karmienia piersią i u pacjentek w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży.

Stosowanie produktu leczniczego w dawce 30 mg i 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnikami sprzyjającymi miopatii/rabdomiolizie. Do czynników tych zalicza się:
- umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min),
- niedoczynność tarczycy,
- choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie osobistym lub rodzinnym,
- przebyte w przeszłości uszkodzenia mięśni po stosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA lub fibratów,
- nadużywanie alkoholu,
- w sytuacjach, gdy możliwe jest zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu,
- pochodzenie z Azji,
- jednoczesne stosowanie fibratów.

(patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na czynność nerek

U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny, w szczególności dawką 40 mg, stwierdzano sporadyczne lub przemijające występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywanej testem paskowym. Nie stwierdzono, aby występowanie proteinurii poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). Częstość zdarzeń, zgłaszanych po wprowadzeniu leku do obrotu, dotyczących ciężkich zaburzeń czynności nerek była większa u pacjentów stosujących dawki 40 mg. U pacjentów leczonych dawką 30 mg lub 40 mg należy rozważyć kontrolę czynności nerek podczas wizyt kontrolnych.

Działanie na mięśnie
U pacjentów leczonych rozuwastatyną, zwłaszcza dawkami powyżej 20 mg, obserwowano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii oraz rzadko rabdomiolizy. Bardzo rzadko obserwowano występowanie rabdomiolizy w czasie jednoczesnego podawania ezetymibu i inhibitora reduktazy HMG-CoA. Nie można jednak wykluczyć farmakokinetycznych interakcji (patrz punkt 4.5), dlatego też należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego ich stosowania. Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA częstość występowania rabdomiolizy związanej z rozuwastatyną, zgłaszana po wprowadzeniu leku do obrotu, była większa u pacjentów przyjmujących dawki 40 mg.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej
Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym oraz w przypadku występowania innych przyczyn podwyższających jej aktywność, ponieważ wówczas właściwa interpretacja wyników jest trudna. Jeśli podczas pierwszego oznaczania aktywność CK jest istotnie podwyższona (>5 x GGN), pomiaru należy dokonać ponownie po 5-7 dniach w celu potwierdzenia wyników. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli w badaniu kontrolnym CK >5 x GGN.

Przed rozpoczęciem leczenia
Tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, produkt leczniczy Roswera należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami sprzyjającymi miopatii lub rabdomiolizie. Do czynników tych zalicza się:
- zaburzenia czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie osobistym lub rodzinnym,
- przebyte w przeszłości uszkodzenia mięśni po stosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA lub fibratów,
- nadużywanie alkoholu,
- wiek >70 lat,
- w sytuacjach, gdy możliwe jest zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2),
- jednoczesne stosowanie fibratów.

U tej grupy pacjentów należy rozważyć ryzyko i możliwe korzyści wynikające z takiego leczenia, a w trakcie leczenia zaleca się obserwację pacjenta. Jeśli u pacjenta w badaniu wykonanym przed leczeniem stwierdza się znacznie zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej (>5 x GGN), nie należy rozpoczynać leczenia.

W trakcie leczenia
Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie powiadomił lekarza, jeśli wystąpią niewyjaśnione bóle mięśni, osłabienie siły mięśniowej lub kurcze mięśni, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy wykonać badanie aktywności kinazy kreatynowej. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacząco zwiększona (>5 x GGN) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują dolegliwości podczas codziennych czynności (nawet wtedy, gdy CK ≤5 x GGN), należy przerwać leczenie. Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie produktu leczniczego Roswera lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą. Jeśli u pacjenta nie występują objawy kliniczne, rutynowa kontrola aktywności kinazy kreatynowej nie jest konieczna. 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 z innymi lekami. Jednakże u pacjentów leczonych jednocześnie innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA i pochodnymi kwasu fibrynowego w tym gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, lekami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli, inhibitorami proteazy oraz antybiotykami makrolidowymi stwierdzano zwiększenie częstości występowania zapalenia mięśni i miopatii.
Gemfibrozyl stosowany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i produktu leczniczego Roswera. Należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze zmiany stężenia lipidów i ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem fibratów lub niacyny i produktu leczniczego Roswera. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Roswera w dawce 30 mg i 40 mg oraz leków z grupy fibratów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Rozuwastatyny nie należy stosować jednocześnie z ogólnie działającymi postaciami kwasu fusydowego lub w ciągu 7 dni po zaprzestaniu leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których stosowanie kwasu fusydowego o działaniu ogólnym jest uznane za konieczne, należy przerwać leczenie statynami na cały okres przyjmowania kwasu fusydowego. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym przypadki śmiertelne) u pacjentów przyjmujących skojarzenie kwasu fusydowego i statyny (patrz punkt 4.5). Należy poinformować pacjenta, aby w razie wystąpienia osłabienia mięśni, bólu lub wrażliwości mięśni natychmiast skontaktował się z lekarzem.

Leczenie statynami można wznowić po 7 dniach od przyjęcia ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych przypadkach, gdy przedłużone stosowanie kwasu fusydowego o działaniu ogólnym jest konieczne, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, zasadność jednoczesnego podawania produktu leczniczego Roswera z kwasem fusydowym należy rozważyć tylko w indywidualnych przypadkach z zastosowaniem uważnej kontroli medycznej pacjenta.

Nie należy stosować produktu leczniczego Roswera, jeśli u pacjenta występują objawy mogące świadczyć o ostrej, ciężkiej miopatii lub w sytuacji sprzyjającej niewydolności nerek wtórnej do rabdomiolizy (np. posocznica, niedociśnienie, rozległy zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, hormonalne i elektrolitowe lub niekontrolowana padaczka).

Wpływ na czynność wątroby
Tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, produkt leczniczy Roswera powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) z chorobą wątroby w wywiadzie.

Zaleca się wykonanie badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i 3 miesiące po jego rozpoczęciu. Należy przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę, jeśli aktywność aminotransferaz jest 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 przy stosowaniu dawki 40 mg.

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

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

Inhibitory proteazy

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

Śródmiąższowa choroba płuc
Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc w czasie stosowania niektórych statyn, zwłaszcza w czasie długotrwałej terapii (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, należy przerwać leczenie statynami.

Cukrzyca
Niektóre wyniki badań sugerują, że statyny jako grupa leków zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju cukrzycy w przyszłości, mogą spowodować hiperglikemię w stopniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Jednakże ryzyko to jest mniejsze niż korzyści dla układu naczyniowego wynikające ze stosowania statyn, więc nie powinno być ono powodem zaprzestania leczenia statynami. Pacjenci z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo wynosi 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m^2, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) powinni pozostawać zarówno pod kontrolą kliniczną, jak i biochemiczną, zgodnie z krajowymi wytycznymi.

W badaniu JUPITER raportowana całkowita częstość występowania cukrzycy wynosiła 2,8% w grupie przyjmującej rozuwastatynę i 2,3% w grupie z placebo, głównie wśród pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo pomiędzy 5,6 do 6,9 mmol/l.

Dzieci i młodzież
Ocena wzrostu, masy ciała, indeksu BMI (body mass index) i stopnia rozwoju drugorzędowych cech płciowych według skali Tannera u dzieci w wieku od 6 do 17 lat przyjmujących rozuwastatynę jest ograniczona do 2 lat. Po dwóch latach 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 (górna granica normy) i objawy mięśniowe następujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowano częściej niż w badanich klinicznych u osób dorosłych (patrz punkt 4.8).

Roswera zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ jednocześnie stosowanych leków na rozuwastatynę

Inhibitory białek transportujących
Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportujących, w tym dla wątrobowego transportera wychwytującego OATP1B1 oraz dla transportera wypływu odkomórkowego BCRP. Jednoczesne podawanie rozuwastatyny z lekami, które są inhibitorami tych białek transportujących może powodować zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu oraz zwiększenie ryzyka rozwoju miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5 Tabela 1).

Cyklosporyna

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i cyklosporyny powoduje około 7-krotne zwiększenie pola powierzchni pod krzywą (AUC) rozuwastatyny w porównaniu z powierzchnią pola stwierdzaną u zdrowych ochotników (patrz Tabela 1). Rozuwastatyna jest przeciwwskazana u pacjentów przyjmujących jednocześnie cyklosporynę (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

Inhibitory proteazy
Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i inhibitorów proteazy może znacząco zwiększać 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 leku złożonego zawierającego dwa inhibitory proteazy (300 mg atazanawiru i 100 mg rytonawiru), powodowało odpowiednio około trzykrotne i siedmiokrotne zwiększenie AUC i C_{max} dla rozuwastatyny. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny oraz niektórych połączeń inhibitorów proteazy można rozważyć po uważnym przeanalizowaniu zmian dawki 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 i gemfibrozylu powodowało 2-krotne zwiększenie maksymalnego stężenia rozuwastatyny C_{max} oraz powierzchni pola pod krzywą (AUC) (patrz punkt 4.4).
W oparciu o wyniki z przeprowadzonych specyficznych badań interakcji nie należy się spodziewać wystąpienia istotnych 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 rozuwastatyny w dawce 30 mg i 40 mg jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). U tych pacjentów należy rozpoczynać leczenie od dawki 5 mg.

Ezetymib
Jednoczesne stosowanie 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 stosowanie rozuwstatyny i zawiesin zmniejszających kwaśność soku żołądkowego zawierających wodorotlenek glinu i magnezu powodowało zmniejszenie stężenia rozuwastatyny w osoczu mniej więcej o 50%. Działanie to było mniejsze, gdy leki zobojętniające były zażywane 2 godziny po zastosowaniu rozuwastatyny. Nie badano, jakie znaczenie ma ta interakcja w praktyce klinicznej.

Erytromycyna
Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powoduje zmniejszenie powierzchni 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 układu cytochromu P450
Z badań *in vivo* oraz *in vitro* wynika, że rozuwastatyna nie ma działania hamującego lub pobudzającego izoenzymy układu cytochromu P450. Ponadto enzymy te mają słabe powinowactwo do rozuwastatyny. Z tego względu interakcje międzylekowe wynikające z metabolizmu przy udziale cytochromu P450 nie są spodziewane. Nie stwierdzono występowania klinicznie istotnych interakcji z flukonazolem (inhibitor CYP 2C9 i CYP 3A4) ani ketokonazolem (inhibitor CYP 2A6 i CYP 3A4).

Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz także Tabela 1)

Gdy konieczne jest podawanie rozuwastatyny jednocześnie z innymi lekami, o których wiadomo, że zwiększają ekspozycję ogólnoustrojową na rozuwastatynę, dawki rozuwastatyny powinny zostać dostosowane. Należy rozpocząć od dawki 5 mg rozuwastatyny raz na dobę, jeżeli spodziewane zwiększenie ekspozycji (AUC) jest około 2-krotne lub większe. Należy dostosować maksymalną dawkę dobową rozuwastatyny tak, aby spodziewana ekspozycja na rozuwastatynę nie przekroczyła ekspozycji przy stosowaniu dawki dobowej 40 mg rozuwastatyny przyjmowanej bez wchodzących w interakcje leków, na przykład dawka rozuwastatyny 20 mg z gemfibrozylem (zwiększenie 1,9-krotne) oraz dawka rozuwastatyny 10 mg przy jednoczesnym podawaniu połączenia atazanawiru/rytonawiru (zwiększenie 3,1-krotne).

Tabela 1. Wpływ jednocześnie stosowanych leków 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 na dobę, przez 10 dni	7,1-krotne↑
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz/dobę, przez 8 dni	10 mg, dawka pojedyncza	3,1-krotne↑
Symeprewir 150 mg raz/dobę, przez 7 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,8-krotne↑
Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg dwa razy/dobę, przez 17 dni	20 mg raz na dobę, przez 7 dni	2,1-krotne↑
Klopidogrel w dawce nasycającej - 300 mg, następnie 75 mg na 24 godziny	20 mg, dawka pojedyncza	2-krotne↑
Gemfibrozyl 600 mg dwa razy/dobę, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	1,9-krotne↑
Eltrombopag 75 mg raz/dobę, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,6-krotne↑
Darunawir 600 mg/rytonawir 100 mg dwa razy/dobę, przez 7 dni	10 mg raz na dobę, 7 dni	1,5-krotne↑
Typranawir 500 mg/rytonawir 200 mg dwa razy/dobę, przez 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4-krotne↑
Dronedaron 400 mg dwa razy/dobę	Niedostępny	1,4-krotne↑
Itrakonazol 200 mg raz/dobę, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4-krotne↑**
Ezetymib 10 mg raz/dobę, przez 14 dni	10 mg raz na dobę, przez 14 dni	1,2-krotne↑**
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 na 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,	80 mg, dawka pojedyncza	↔

przez 11 dni		
Erytromycyna 500 mg cztery razy/dobę, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	28% ↓
Baicalin 50 mg trzy razy/dobę, przez 14 dni	20 mg, dawka pojedyncza	47% ↓
Regorafenib 160 mg, raz na dobę, 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	3,8-krotne ↑
Welpataswir 100 mg raz na dobę	10 mg, dawka pojedyncza	2,7-krotne ↑
Ombitaswir 25 mg/parytaprewir 150 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę/dazabuwir 400 mg dwa razy na dobę, 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	2,6-krotne ↑
Grazoprewir 200 mg/elbaswir 50 mg raz na dobę, 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,3-krotne ↑
Glekaprewir 400 mg/ pibrentaswir 120 mg raz na dobę, 7 dni	5 mg raz na dobę, 7 dni	2,2-krotne ↑

*Dane podane jako krotność zmiany przedstawiają prostą proporcję między ekspozycją na rozuwastatynę podczas jednoczesnego 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 jednocześnie stosowane leki

Antagoniści witaminy K
Tak jak w przypadku stosowania innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia lub zwiększenie dawki u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryn) może powodować zwiększenie międzynarodowego wskaźnika normalizowanego (INR). Zmniejszenie dawki produktu leczniczego Roswera lub zaprzestanie jego 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 AUC etynyloestradiolu i norgestrelu odpowiednio o 26 i 34%. Należy to uwzględnić podczas ustalania dawki środka antykoncepcyjnego. Brak jakichkolwiek danych farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i hormonalnej terapii zastępczej, dlatego nie można wykluczyć występowania podobnego działania, jak podczas jednoczesnego stosowania ze środkami antykoncepcyjnymi. Jednakże leki te były stosowane jednocześnie i dobrze tolerowane przez wiele pacjentek biorących udział w badaniach klinicznych.

Inne leki

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

Kwas fusydowy: ryzyko miopatii (w tym rabdomiolizy) może się zwiększać podczas jednoczesnego stosowania kwasu fusydowego o działaniu ogólnym i statyn. Mechanizm tej interakcji nie jest jeszcze znany (czy jest to interakcja farmakokinetyczna czy farmakodynamiczna). Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym przypadki śmiertelne) u pacjentów przyjmujących takie skojarzenie leków. U pacjentów, u których stosowanie kwasu fusydowego o ogólnym działaniu jest konieczne, należy

przerwać leczenie rozuwastatyną na cały okres przyjmowania kwasu fusydowego. Patrz także punkt 4.4.

Dzieci i młodzież
Badania interakcji zostały przeprowadzone tylko u pacjentów dorosłych. Zakres i stopień interakcji u dzieci i młodzieży nie są znane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu leczniczego Roswera w ciąży i okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Ciąża
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 stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA przewyższa korzyści wynikające z leczenia kobiety w ciąży. Wyniki badań na zwierzętach zawierają ograniczone dowody toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Roswera pacjentka zajdzie w ciążę, należy niezwłocznie przerwać leczenie.

Karmienie piersią
Rozuwastatyna jest wydzielana z mlekiem karmiących samic szczura. Brak danych dotyczących wydzielania z mlekiem kobiet karmiących (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych oraz bogatego doświadczenia zgromadzonego po wprowadzeniu rozuwastatyny do obrotu, w poniższej tabeli przedstawiono profil działań niepożądanych rozuwastatyny. Działania niepożądane wyszczególnione poniżej zostały sklasyfikowane według częstości ich występowania oraz systemowej klasyfikacji układów i narządów.
- Bardzo często (≥ 1/10)
- Często (≥1/100 do, <1/10)
- Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
- Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
- Bardzo rzadko (<1/10 000)
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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

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

układu chłonnego					
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy		
Zaburzenia endokrynologiczne	Cukrzyca[1]				
Zaburzenia psychiczne					Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy Zawroty głowy			Polineuropatia Utrata pamięci	Neuropatia obwodowa Zaburzenia snu (w tym bezsenność oraz koszmary senne)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					Kaszel Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia Nudności Bóle brzucha		Zapalenie trzustki		Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności aminotrasferaz wątrobowych	Żółtaczka Zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka Pokrzywka			Zespół Stevensa-Jonhsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni		Miopatia (w tym zapalenie mięśni) Rabdomioliza Zespół toczniopodobny Zerwanie mięśnia	Bóle stawów	Immunozależna miopatia martwicza Zaburzenia ścięgien czasami powikłane zerwaniem ścięgna
Zaburzenia nerek i układu moczowego				Krwiomocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie				Obrzęk

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Wpływ na czynność nerek: U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, stwierdzanej testem paskowym. Podczas leczenia dawkami 10 mg lub 20 mg u mniej niż 1% pacjentów i u 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg stwierdzano zmianę wyniku białka w moczu z „brak" lub „ślad" na „++" lub więcej w teście paskowym. Po zastosowaniu dawki 20 mg stwierdzano zmianę wyniku białka w moczu z „brak" lub „ślad" na „+" w teście paskowym nieznacznie częściej. W większości przypadków proteinuria zmniejsza się lub przemija samoistnie podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu nie wykazały, aby proteinuria poprzedzała wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek.
U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano występowanie krwiomoczu, jednak dane z badań klinicznych wskazują, że częstość jego występowania jest mała.

Działanie na mięśnie szkieletowe: U pacjentów leczonych rozuwastatyną, szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii (w tym zapalenia mięśni) oraz rzadko, rabdomiolizy z lub bez ostrej niewydolności nerek.

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

Wpływ na czynność wątroby: 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 zgłaszane podczas stosowania niektórych statyn:
- Zaburzenia funkcji seksualnych
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania rabdomiolizy, ciężkich zdarzeń dotyczących nerek i wątroby (obejmujące głównie zwiększoną aktywność aminotransferaz) jest większa przy stosowaniu dawki 40 mg.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Działanie farmakodynamiczne
Rozuwastatyna zmniejsza stężenie frakcji LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji HDL-cholesterolu. Rozuwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia lipoproteiny ApoB, frakcji nie-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i zwiększa stężenie lipoproteiny ApoA-I (patrz Tabela 3). Rozuwastatyna zmniejsza również stosunek LDL-C/HDL-C, całkowitego C/HDL-C, nie-HDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

Tabela 3. Reakcja na zastosowaną dawkę 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 pacjentów dorosłych z hipercholesterolemią występującą z lub bez hipertriglicerydemii, niezależnie od rasy, płci, wieku, występowania chorób dodatkowych, takich jak cukrzyca, rodzinna hipercholesterolemia.

Dane z badań klinicznych fazy III zawierają dowody skuteczności rozuwastatyny w leczeniu większości pacjentów z hipercholesterolemią typu IIa i IIb (średnie wyjściowe stężenie LDL-C około 4,8 mmol/l) zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Arteriosklerozy (EAS, z 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 mg do 80 mg rozuwastatyny, zwiększając dawkę w sposób wymuszony. Wszystkie dawki wykazały korzystne działanie na stężenie lipidów oraz osiągnięcie przez pacjenta celu terapii. Po zwiększeniu dawki dobowej do 40 mg (w ciągu 12 tygodni leczenia) stwierdzono zmniejszenie stężenia LDL-C o 53%. 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 (w tym 8 dzieci i młodzieży) z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią na leczenie rozuwastatyną w dawce od 20 mg do 40 mg. W ogólnej populacji stężenie LDL-C zmniejszyło się średnio o 22%.

Z badań klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów wynika, że podawanie rozuwastatyny jednocześnie z fenofibratem zwiększa skuteczność zmniejszania stężenia triglicerydów oraz że stosowanie jednocześnie z niacyną zwiększa stężenie HDL-C (patrz punkt 4.4).

W wieloośrodkowym, podwójnie ślepym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (METEOR), randomizowano 984 pacjentów w wieku 45-70 lat oraz z małym ryzykiem choroby wieńcowej (określanym w skali ryzyka Framingham jako <10% przez ponad 10 lat), ze średnim stężeniem LDL-C 4,0 mml/l (154,5 mg/dl), ale z subkliniczną miażdżycą tętnic (rozpoznawaną na podstawie grubości kompleksu intima-media tętnic szyjnych [ang. Carotid Intima Media Thickness – CIMT]) do grupy otrzymującej 40 mg rozuwastatyny raz na dobę lub placebo przez 2 lata. Rozuwastatyna istotnie spowalniała odsetek progresji maksymalnej CIMT w 12 punktach tętnicy szyjnej w porównaniu do placebo o -0,0145 mm/rok [95% CI -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Zmiana w porównaniu ze stanem wyjściowym wynosiła -0,0014 mm/rok [-0,12 %/rok (nieistotna)] dla rozuwastatyny w porównaniu do progresji +0,0131 mm/rok [1,12%/rok (p<0,0001)] w przypadku placebo. Dotychczas nie wykazano bezpośredniej korelacji pomiędzy obniżeniem CIMT a zmniejszeniem ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych. Populacja pacjentów uczestniczących w badaniu METEOR reprezentowała grupę niskiego ryzyka choroby wieńcowej serca i nie odzwierciedlała populacji docelowej dla rozuwastatyny 40 mg. Dawkę 40 mg należy przepisywać wyłącznie pacjentom z ciężką hipercholesterolemią z grupy wysokiego ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.2).

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

Uczestnicy badania byli losowo przypisani do grupy stosującej placebo (n=8901) i grupy stosującej rozuwastatynę w dawce 20 mg raz na dobę (n=8901), a średni czas trwania badania wynosił 2 lata.

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

Analiza *post-hoc* w podgrupie pacjentów wysokiego ryzyka, u których wyjściowy wynik na skali ryzyka Framingham był większy niż 20% (1558 uczestników) wykazała znaczącą redukcję złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego (p=0,028) podczas stosowania rozuwastatyny, w porównaniu z placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka częstości zdarzeń wynosiło 8,8 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność pozostała bez zmian w tej grupie pacjentów wysokiego ryzyka (p=0,193). Analiza *post-hoc* w podgrupie wysokiego ryzyka (łącznie 9302 uczestników) z wyjściowym wynikiem na skali ryzyka SCORE ≥5% (po ekstrapolacji w celu włączenia uczestników w wieku powyżej 65 lat) stwierdzono znaczącą redukcję ryzyka w złożonym punkcie końcowym obejmującym zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego (p=0,0003) podczas stosowania rozuwastatyny, w porównaniu z placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka częstości zdarzeń wynosiło 5,1 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność pozostała bez zmian w tej grupie pacjentów wysokiego ryzyka (p=0,076).

W badaniu JUPITER, 6,6% pacjentów stosujących rozuwastatynę i 6,2% przyjmujących placebo przerwało badanie ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania terapii były: ból mięśni (0,3% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,2% w grupie stosującej placebo), ból brzucha (0,03% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,02% w grupie stosującej placebo) i wysypka (0,02% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,03% w grupie stosującej placebo). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi z częstością większą lub zbliżoną do tej obserwowanej w przypadku placebo były infekcje układu moczowego (8,7% w grupie stosującej rozuwastatynę, 8,6% w grupie placebo), zapalenia nosa i gardła (7,6% w przypadku rozuwastatyny, 7,2% w przypadku placebo), ból pleców (7,6% w grupie z rozuwastatyną, 6,9% w grupie z placebo) i ból mięśni (7,6% w przypadku rozuwastatyny, 6,6% w grupie placebo).

Dzieci i młodzież
W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo, 12-tygodniowym badaniu (n=176, 97 chłopców i 79 dziewcząt) a następnie w 40-tygodniowej (n=173, 96 chłopców i 77 dziewcząt), otwartej fazie badania, polegającej na zwiększaniu dawki rozuwastatyny, pacjentom w wieku 10-17 lat (II-V faza rozwoju płciowego według skali Tannera, dziewczęta, u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną podawano 5 mg, 10 mg 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, otwartej fazy badania, w której stopniowo zwiększano dawkę rozuwastatyny do maksymalnie 20 mg raz na dobę, 70 z 173 pacjentów (40,5%) osiągnęło cel terapeutyczny - stężenie cholesterolu LDL poniżej 2,8 mmol/l.

Po 52 tygodniach badań nie stwierdzono wpływu na wzrost, masę ciała, indeks BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 4.4). Badanie to (n=176) nie służyło do porównania rzadkich działań niepożądanych rozuwastatyny.
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 produkt leczniczy w dawce 20 mg raz dziennie lub placebo były podawane 14 dzieciom i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat) z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Badanie to obejmowało: 4-tygodniową czynną fazę wprowadzenia dietetycznego, podczas której pacjenci byli leczeni rozuwastatyną w dawce 10 mg; fazę cross-over (zmiany schematu leczenia), na którą składał się 6-tygodniowy okres leczenia rozuwastatyną w dawce 20 mg z poprzedzającym go lub następującym po nim 6-tygodniowym 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-C (22,9%, p=0,003) oraz ApoB (17,1%, p=0,024). Stwierdzono także redukcję TG, LDL-C/HDL-C, całkowitego-C/HDL-C, nie-HDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-1 po 6 tygodniach leczenia rozuwastatyną w dawce 20 mg w porównaniu z placebo. Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL-C po 6 tygodniach leczenia rozuwastatyną w dawce 20 mg, które nastąpiło po 6 tygodniach stosowania placebo utrzymywało się przez 12 tygodni ciągłego leczenia. Po zwiększeniu dawki do 40 mg u jednego pacjenta nastąpiło dalsze zmniejszenie stężenia LDL-C (8,0%), całkowitego stężenia C (6,7%) i nie-HDL-C (7,4%) po 6 tygodniach leczenia.

Podczas rozszerzonego, otwartego leczenia u 9 z tych pacjentów leczonych rozuwastatyną w dawce 20 mg przez okres do 90 tygodni, redukcja LDL-C utrzymywała się w zakresie od -12,1% do -21,3%.

U 7 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 w wieku od 0 do poniżej 18 lat w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, pierwotnej mieszanej dyslipidemii oraz w zapobieganiu incydentów sercowo-naczyniowych (informacje dotyczące stosowania u dzieci zamieszczono w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Metabolizm
Rozuwastatyna jest metabolizowana w niewielkim stopniu (około 10%). W badaniach metabolizmu wykonanych *in vitro* z użyciem ludzkich hepatocytów wykazano, że rozuwastatyna ma małe powinowactwo do enzymów układu cytochromu P450. Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie rozuwastatyny jest CYP2C9, w mniejszym stopniu, izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6.

Głównymi zidentyfikowanymi 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.

Eliminacja
Około 90% rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem (zarówno dawka wchłonięta, jak i niewchłonięta). Pozostała część jest wydalana z moczem. Około 5% jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 20 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zwiększa się, gdy podaje się większe dawki. Średni klirens osoczowy wynosi około 50 l/h (współczynnik zmienności 21,7%). Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wychwyt rozuwastatyny przez komórki wątroby odbywa się przez OATP-C - transporter błonowy w błonie komórek wątroby. Jest to ważny związek w procesie eliminacji rozuwastatyny w wątrobie.

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

Specjalne grupy pacjentów

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

Rasa
Badania farmakokinetyki wykazały około 2-krotne zwiększenie mediany AUC i C_{max} u pacjentów rasy azjatyckiej (pochodzących z Japonii, Chin, Filipin, Wietnamu oraz Korei) w porównaniu z pacjentami rasy białej; u Hindusów obserwowano około 1,3-krotne zwiększenie mediany AUC i C_{max}. Badania farmakokinetyczne u populacji pacjentów rasy białej i czarnej nie wykazały różnic istotnych klinicznie.

Zaburzenia czynności nerek
W badaniach u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodne lub 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 ze zdrowymi ochotnikami. U pacjentów dializowanych stężenie rozuwastatyny w stanie stacjonarnym było o około 50% większe niż u zdrowych ochotników.

Zaburzenia czynności 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.

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 niekliniczne, 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

Rdzeń tabletki:
Laktoza
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

Opakowania: 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg: pozwolenie nr 18577
10 mg: pozwolenie nr 18578
15 mg: pozwolenie nr 18579
20 mg: pozwolenie nr 18580
30 mg: pozwolenie nr 18581
40 mg: pozwolenie nr 18582

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.08.2011 r. wydanego przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.06.2016 r. wydanego przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.12.2019 r.

Produkt kategorii “Rx” – leki wydawane na receptę. Produkt podlega refundacji z odpłatnością 30%.

CENA URZĘDOWA DETALICZNA I MAKSYMALNA KWOTA DOPŁATY PRZEZ PACJENTA ZGODNIE Z: Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.

Opakowania: 28 tabletek. Cena urzędowa detaliczna wynosi 4,74 zł dla Roswera® 5 mg; 9,37 zł dla Roswera® 10 mg; 13,81zł dla Roswera® 15 mg; 18,04 zł dla Roswera® 20 mg; 26,31 zł dla Roswera® 30 mg; 34,40 zł dla Roswera® 40 mg. **Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatnośćdla pacjenta) wynosi** 1,85 zł dla Roswera® 5 mg; 3,58 zł dla Roswera® 10 mg; 5,13 zł dla Roswera® 15 mg; 6,46 zł dla Roswera® 20 mg; 8,94 zł dla Roswera® 30 mg; 11,24 zł dla Roswera® 40 mg.; **Opakowania: 56 tabletek. Cena urzędowa detaliczna** 23,30 zł dla Roswera® 15 mg; 44,30 zł dla Roswera® 30 mg. **Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) wynosi** 6,99 zł dla Roswera® 15 mg; 13,29 zł dla Roswera® 30 mg. **Opakowania: 90 tabletek. Cena urzędowa detaliczna wynosi** 13,14 zł dla Roswera® 5 mg ; 24,86 zł dla Roswera® 10 mg; 36,08 złdla Roswera® 15 mg; 47,27zł dla Roswera® 20 mg; 68,77 zł dla Roswera® 30 mg; 90,18 zł dla Roswera® 40 mg. **Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) wynosi** 3,94 zł dla Roswera® 5 mg ; 7,46 zł dla Roswera® 10 mg; 10,82 zł dla

Roswera® 15 mg; 14,18 zł dla Roswera® 20 mg; 20,63 zł dla Roswera® 30 mg; 27,05 zł dla Roswera® 40 mg.

SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE DOSTĘPNE NA ŻYCZENIE:

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa
tel.: 022 573 75 00
faks: 022 573 75 64
e-mail: info.pl@krka.biz
www.krkapolska.pl
XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego, Numer KRS: 0000025060,
NIP: 526-10-31-829, Numer REGON: 010164219, Kapitał zakładowy: 17 490 000,00 zł