

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC PRODUKTU LECZNICZEGO,
DROGA PODANIA, WNIOSKODAWCY/ PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE W
PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmioty odpowiedzialne</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 Postfach 153, A-1037 Wiedeń Austria	Crestor	5 mg	Tabletka powlekana cienką warstwą	Doustnie
Belgia	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruksela, Belgia	Crestor	5 mg	Tabletka powlekana cienką warstwą	Doustnie
Dania	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Dania	Crestor	5 mg	Tabletka powlekana cienką warstwą	Doustnie
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finlandia	Crestor	5 mg	Tabletka powlekana cienką warstwą	Doustnie
Francja	AstraZeneca France Place Renault F-92844 Rueil-Malmaison Cedex Francja	Crestor	5 mg	Tabletka powlekana cienką warstwą	Doustnie
Grecja	AstraZeneca S A 4, Theotokopoulou & Astronafton str GR-151 25 Maroussi Ateny Grecja	Crestor	5 mg	Tabletka powlekana cienką warstwą	Doustnie

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmioty odpowiedzialne</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Islandia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Dania	Crestor	5 mg	Tabletka powlekana cienką warstwą	Doustnie
Irlandia	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Wielka Brytania	Crestor	5 mg	Tabletka powlekana cienką warstwą	Doustnie
Włochy	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Holandia	Crestor	5 mg	Tabletka powlekana cienką warstwą	Doustnie
Luksemburg	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgia	Crestor	5 mg	Tabletka powlekana cienką warstwą	Doustnie
Holandia	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Holandia	Crestor	5 mg	Tabletka powlekana cienką warstwą	Doustnie
Portugalia	AstraZeneca – Produtos Farmacéuticos, Lda Rua Humberto Madeira 7 Valejas 2745-663 Barcarena	Crestor	5 mg	Tabletka powlekana cienką warstwą	Doustnie

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmioty odpowiedzialne</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
	Portugalia				
Szwecja	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Södertälje Szwecja	Crestor	5 mg	Tabletka powlekana cienką warstwą	Doustnie
Wielka Brytania	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Wielka Brytania	Crestor	5 mg	Tabletka powlekana cienką warstwą	Doustnie

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO POPRAWEK W CHARAKTERYSTYKACH PRODUKTU LECZNICZEGO PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU CRESTOR 5 mg (zob. Aneks I)

Rosuwastatyna (Crestor) 10 mg została zatwierdzona w większości Państw Członkowskich jako dawka początkowa i podtrzymująca i wykazuje zadowalający stosunek korzyści do ryzyka. Zaktualizowane dane pochodzące z badań klinicznych oraz dane z okresu po zarejestrowaniu i dopuszczeniu preparatu na rynek nie stanowią podstaw do zmiany oceny lub do zalecenia wprowadzenia poprawek do informacji dotyczących stosowania tej dawki.

Różnica w skuteczności obniżania poziomu lipidów pomiędzy rosuwastatyną 5 mg a 10 mg jest taka, że spodziewane w przypadku statyny, tj. podwojenie dawki z 5 mg do 10 mg (przez dawkę początkową lub miareczkowanie) daje średnią redukcję przyrostową LDL-C rzędu 6%, średnio z 41% do 47%. Ocena znaczenia tej redukcji jest kompleksowa i musi uwzględniać podstawowe dane pochodzące z badań dla tej klasy środków. Znajduje to odzwierciedlenie we wskazówkach dotyczących leczenia przedstawionych przez towarzystwa naukowe. Dostępne dane nie pozwalają na wysnucie wniosków dotyczących ogólnego poziomu progowego, poza którym dalsza redukcja LDL-C jest daremna. Potencjalne znaczenie potrzeby redukcji >45% LDL-C oraz fakt, że można to uwzględnić w indywidualnym doborze dawki początkowej, zostały już uwzględnione przez CHMP dla innych produktów należących do tej klasy.

Ogólnie rzecz biorąc, doświadczenie z rosuwastatyną 5 mg jest mniejsze niż w przypadku dawki 10 mg, ale dostępne dane pochodzące z badań klinicznych i dane z okresu po zarejestrowaniu i dopuszczeniu preparatu na rynek nie stanowią poparcia dla odnośnych korzyści bezpieczeństwa przy poziomie dawki 5 mg, w porównaniu z dawką 10 mg. Brak jest danych na poparcie stosunku wyższych dawek w przypadku reakcji niepożądanych (miopatii, hepatotoksyczności) w przypadku rosuwastatyny, w porównaniu z innymi statynami. Niekoniecznie wymagany jest większy stosunek pomiędzy dawką początkową a dawką maksymalną rosuwastatyny (20 mg dla ogólnej populacji docelowej, 40 mg dla wybranych pacjentów) niż był wymagany w przypadku innych statyn ocenianych przez CHMP (simwastatyna, prawastatyna). Przy wyborze dawki początkowej należy uwzględnić raczej potencjalne aspekty bezpieczeństwa w przypadku indywidualnego pacjenta w oparciu np. o wrażliwość na skutki niepożądane i względy farmakokinetyczne.

Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka jest zadowalający w przypadku preparatu Crestor 5 oraz Crestor 10 mg, który stanowi alternatywną dawkę początkową. Przy wyborze dawki początkowej w przypadku indywidualnego pacjenta należy uwzględnić aspekty skuteczności i bezpieczeństwa, zgodnie z informacjami podanymi w SPC.

PODSTAWY DOKONANIA ZMIAN W CHARAKTERYSTYCE PRODUKTU LECZNICZEGO

W oparciu o następujące dane:

- ⇒ dzienna dawka preparatu Crestor 10 mg przyczynia się do większej redukcji LDL-C w porównaniu z dawką 5 mg,
- ⇒ brak jest istotnych różnic odnośnie do bezpieczeństwa czy tolerancji pomiędzy rosuwastatyną 5 mg a 10 mg, co wynika z danych pochodzących z okresu po zarejestrowaniu i dopuszczeniu preparatu na rynek oraz danych z badań klinicznych,

wyciągnięte zostały następujące wnioski: stosunek korzyści do ryzyka jest zadowalający dla preparatu Crestor 5 mg lub Crestor 10 mg, który stanowi alternatywną dawkę początkową. Przy wyborze dawki początkowej dla danego pacjenta należy uwzględnić aspekty bezpieczeństwa i skuteczności, zgodnie z informacjami podanymi w SPC.

ANEKS III
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Crestor 5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 5 mg rozuwastatyny w postaci soli wapniowej.
Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.
Okrągłe, żółte tabletki, po jednej stronie wytłoczony napis „ZD4522” i „5”, 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 40 mg po kolejnych 4 tygodniach leczenia 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.

Preparat 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 preparatu Crestor u dzieci.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa u pacjentów starszych niż 70 lat wynosi 5 mg. Nie ma konieczności zmiany dawki preparatu 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 preparatu 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 preparatu u pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh. Stosowanie preparatu Crestor jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci różnych ras

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

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 preparatu 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 osoczu i 3-krotnym zwiększeniem aktywności jednej z nich powyżej górnej granicy normy (GGN),
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min),
- u pacjentów z miopatią,
- u pacjentów leczonych cyklosporyną,
- u pacjentek w ciąży, w okresie karmienia piersią i u pacjentek w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod antykoncepcji.

Stosowanie preparatu w dawce 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnikami predysponującymi do występowania miopatii lub rhabdomyolizy. 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 preparatu we krwi,
- pochodzenie z Japonii lub Chin,
- 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 preparatu Crestor, zwłaszcza dawką 40 mg, stwierdzano sporadyczne lub przemijające występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywanej testem paskowym. Nie stwierdzono, aby występowanie proteinurii poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych dawką 40 mg należy rozważyć kontrolę czynności nerek podczas rutynowej kontroli.

Działanie na mięśnie

U pacjentów leczonych preparatem Crestor, zwłaszcza dawkami powyżej 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii oraz rzadko rhabdmiolizy.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Nie należy badać aktywności kinazy kreatynowej (CK) po natężonym 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 ($> 5 \times \text{GGN}$), należy po 5-7 dniach wykonać badanie kontrolne. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli w badaniu kontrolnym $\text{CK} > 5 \times \text{GGN}$.

Przed rozpoczęciem leczenia

Preparat Crestor, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia miopatii lub rhabdmiolizy. 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 preparatu we krwi (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 ($> 5 \times \text{GGN}$), 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 ($> 5 \times \text{GGN}$) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują dolegliwości podczas codziennych czynności (nawet wtedy, gdy $\text{CK} \leq 5 \times \text{GGN}$), należy przerwać leczenie. Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie preparatu Crestor lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą. Jeśli u pacjenta nie występują objawy kliniczne, nie zaleca się rutynowej kontroli aktywności kinazy kreatynowej.

Dane z badań klinicznych u małej grupy pacjentów nie zawierają dowodów zwiększonego działania na mięśnie szkieletowe preparatu 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 preparatu Crestor. Należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze zmiany stężenia lipidów i ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków z grupy fibratów lub niacyny i preparatu Crestor. Jednoczesne stosowanie preparatu Crestor w dawce 40 mg oraz leków z grupy fibratów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5 i punkt 4.8).

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

Działanie na czynność wątroby

Preparat Crestor, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów nadużywających alkohol 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 preparatu Crestor, jeśli aktywność amonitransferaz jest 3-krotnie większa niż górna granica normy.

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

Rasa

W badaniach farmakokinetyki wykazano zwiększoną ekspozycję na lek u pacjentów z Japonii i Chin w porównaniu z rasą kaukaską (patrz punkt 4.2 i punkt 5.2).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Cyklosporyna. Jednoczesne stosowanie preparatu 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.

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) może powodować zwiększenie międzynarodowego wskaźnika normalizowanego (INR). Zmniejszenie dawki preparatu 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 preparatu Crestor i gemfibrozylu powoduje 2-krotne zwiększenie maksymalnego stężenia rozuwastatyny C_{max} oraz powierzchni pola pod krzywą (AUC) (patrz punkt 4.4).

W przeprowadzonych specyficznych badaniach interakcji nie wykazano farmakokinetycznych interakcji z fenofibratem, jednakże można się spodziewać wystąpienia interakcji farmakodynamicznych.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz gemfibrozylu, fenofibratu lub innych leków z grupy fibratów 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 preparatu Crestor w dawce 40 mg jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i punkt 4.4). U tych pacjentów należy rozpoczynać leczenie od dawki 5 mg.

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

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

Doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza. Jednoczesne stosowanie preparatu Crestor i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) etynyloestradiolu i norgestrelu odpowiednio o 26 i 34%. Należy to uwzględnić podczas ustalania dawki leku antykoncepcyjnego. Brak jest jakichkolwiek danych farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania preparatu 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 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 preparatu Crestor w ciąży i okresie karmienia 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. Rozuwastatyna 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 preparatu Crestor na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Na podstawie właściwości farmakodynamicznych preparatu Crestor można sądzić, że nie powinien on wywierać takiego wpływu. W czasie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy, co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występujące po zastosowaniu preparatu 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 ($>1/100$, $<1/10$), występujące niezbyt często ($>1/1000$, $<1/100$), występujące rzadko ($>1/10\ 000$, $<1/1000$).

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, zawroty głowy.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Często: zaparcia, nudności, bóle brzucha.

Zaburzenia dotyczące skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: świąd, zaczerwienienie oraz pokrzywka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Często: bóle mięśni.

Rzadko: miopatia 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 preparatem 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 występowanie białka w moczu od „brak” do „śląd ++” lub więcej w teście paskowym. Po zastosowaniu dawki 20 mg stwierdzano występowanie białka w moczu od „brak” do „śląd +” nieznacznie częściej. W większości przypadków proteinuria zmniejsza się lub przemija podczas leczenia. Nie wykazano, aby proteinuria poprzedzała wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek.

Działanie na mięśnie szkieletowe. U pacjentów leczonych preparatem Crestor, szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii oraz rzadko rabdomiolizy.

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

Działanie na wątrobę. U niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano, podobnie jak po zastosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, zwiększenie aktywności aminotransferaz zależne od dawki. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające.

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

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

Preparat 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 preparatu 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, 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 do 80 mg preparatu Crestor, zwiększając dawkę w sposób wymuszony. Stosowanie każdej dawki preparatu powodowało korzystne działanie na stężenie lipidów oraz osiągnięcie przez pacjenta celu terapii. Po zwiększeniu dawki dobowej do 40 mg (w ciągu 12 tygodni leczenia) stwierdzono zmniejszenie stężenia LDL-C o 53%. Dla stężenia LDL-C < 3 mmol/l cel terapii zgodny z zaleceniami EAS osiągnęło 33% pacjentów.

W otwartym badaniu z zastosowaniem wymuszonego zwiększania dawki oceniano reakcję 42 pacjentów z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią na leczenie preparatem 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 preparatu Crestor jednocześnie z fenofibratem zwiększa skuteczność zmniejszania stężenia triglicerydów oraz że stosowanie jednocześnie z niacyną 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 preparatu Crestor na śmiertelność i zachorowalność.

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, mniej więcej w 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 HMG-CoA.

Wydalenie

Okolo 90% rozuwastatyny jest wydalone w postaci niezmienionej z kałem (zarówno dawka wchłonięta, jak i nie wchłonięta). Pozostała część jest wydalana z moczem. Okolo 5% jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Czas połowicznej eliminacji wynosi okolo 19 godzin. Czas połowicznej 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 pochodzących z Japonii oraz mieszkańców Singapuru pochodzących z Chin stwierdzono okolo 2-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) w porównaniu z rasą zachodnio-kaukaską. Nie stwierdzono, jaki jest związek tych obserwacji z czynnikami środowiskowymi lub genetycznymi. Badania farmakokinetyczne u populacji kaukaskiej i czarniej 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 ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) stwierdzono 3-krotne zwiększenie stężenia preparatu 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, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, możliwego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach prenatalnych i postnatalnych wykonanych na szczurach obserwowano działanie uszkadzające płód polegające na zmniejszeniu wielkości, masy i przeżycia nowonarodzonych szczurów. Działanie to było obserwowane 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
Fosforan wapnia
Krospowidon
Stearynian magnezu

Otoczka tabletki

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Trójoctan glicerolu
Dwutlenek tytanu (E171)
Tlenek żelaza, żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Blistry. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Butelki HDPE. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty.

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 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym>

{Nazwa i adres}

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

<Do uzupełnienia na szczelblu krajowym>

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

<Do uzupełnienia na szczelblu krajowym>

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO