CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Suvardio, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg rozuwastatyny (*Rosuvastatinum*) w postaci soli wapniowej rozuwastatyny.
Każda tabletka powlekana zawiera 214,8 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Brązowe, okrągłe tabletki powlekane z wyciśniętym symbolem "RSV 40" po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie hipercholesterolemii

Pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, z wyłączeniem heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych, jako uzupełnienie diety, gdy odpowiedź na stosowanie diety i inne niefarmakologiczne metody leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca.

Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia, jako uzupełnienie diety i innych sposobów leczenia hipolipemizującego (np. aferezy LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są nieodpowiednie.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów zaliczanych do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1), jako uzupełnienie metod stosowanych w celu skorygowania innych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien stosować standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu i kontynuować ją w czasie leczenia. Dawkowanie należy ustalać indywidualnie, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami i zależnie od celu terapii oraz reakcji pacjenta na leczenie.

Produkt Suvardio można podawać o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.

Leczenie hipercholesterolemii
Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg lub 10 mg doustnie raz na dobę zarówno u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni statynami, jak również u leczonych innym inhibitorem reduktazy HMG-CoA. Wybór dawki początkowej powinien uwzględniać stężenie cholesterolu u danego pacjenta i przyszłe ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, a także możliwe ryzyko działań

niepożądanych (patrz niżej). Jeśli to konieczne, po 4 tygodniach leczenia dawkę można zwiększyć (patrz punkt 5.1). Wobec zwiększonej częstości działań niepożądanych po podaniu dawki 40 mg w porównaniu do mniejszych dawek (patrz punkt 4.8), ostateczne zwiększenie dawki maksymalnie do 40 mg można rozważać jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych (zwłaszcza pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią), u których nie udaje się uzyskać spodziewanego celu terapii stosując dawkę 20 mg i którzy będą poddawani rutynowej kontroli (patrz punkt 4.4). Rozpoczęcie leczenia dawką 40 mg powinno odbywać się pod kontrolą specjalisty.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym
W badaniu dotyczącym zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych stosowano dawkę 20 mg na dobę (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Leczenie dzieci i młodzieży powinien prowadzić lekarz specjalista.

Dzieci i młodzież w wieku od 10 do 17 lat (chłopcy w fazie rozwoju co najmniej 2 wg skali Tannera i dziewczęta po upływie co najmniej 1 roku od pierwszej miesiączki)

U dzieci i młodzieży z hipercholesterolemią zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 5 mg/dobę. Dawki mieszczą się zazwyczaj w zakresie od 5 do 20 mg, podawane są doustnie raz na dobę. Dostosowanie dawki należy przeprowadzać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie i tolerancji, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi populacji pediatrycznej (patrz punkt 4.4). Dzieci i młodzież powinny stosować standardową dietę niskocholesterolową przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną i kontynuować ją w trakcie leczenia. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dawek większych niż 20 mg w tej populacji.

Stosowanie tabletek o mocy 40 mg u dzieci i młodzieży nie jest odpowiednie.

Dzieci w wieku poniżej 10 lat

Doświadczenie dotyczące stosowania rozuwastatyny u dzieci w wieku poniżej 10 lat ogranicza się do niewielkiej liczby pacjentów (od 8 do 10 lat) z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią. Z tego względu nie zaleca się podawania produktu Suvardio dzieciom w wieku poniżej 10 lat.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku
U pacjentów w wieku powyżej 70 lat zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg (patrz punkt 4.4). Żadne inne dostosowanie dawki związane z wiekiem nie jest konieczne.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek
U pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne. Dla pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 60 ml/min) zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg. Stosowanie u tych pacjentów dawki 40 mg jest przeciwwskazane. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek stosowanie produktu Suvardio w jakiejkolwiek dawce jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby
Nie stwierdzono zwiększenia ekspozycji ustrojowej na rozuwastatynę u pacjentów z 7 lub mniej punktami w skali Childa-Pugha. Jednak u pacjentów z 8 lub 9 punktami w skali Childa-Pugha ekspozycja ustrojowa była zwiększona (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.4). Brak doświadczenia u pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Childa-Pugha. Stosowanie produktu Suvardio jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Rasa
Zwiększenie ekspozycji ustrojowej stwierdzono u pacjentów ras azjatyckich (patrz punkty 4.4 i 5.2). Zalecaną dawką początkową u tych pacjentów jest 5 mg, a stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane.

Dawkowanie u pacjentów z czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu miopatii
U pacjentów z predyspozycjami do miopatii (patrz punkt 4.4) zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg. Stosowanie dawki 40 mg jest u niektórych z tych pacjentów przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Suvardio jest przeciwwskazane:
- u pacjentów z nadwrażliwością na rozuwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym z niewyjaśnionym, trwałym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy i aktywnością jednej z nich ponadtrzykrotnie większą niż górna granica wartości uznanych za prawidłowe (górna granica normy - GGN),
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min),
- u pacjentów z miopatią,
- u pacjentów jednocześnie leczonych cyklosporyną,
- w okresie ciąży, karmienia piersią i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży.

Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii lub rabdomiolizy. Do tych czynników należą:
- umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min),
- niedoczynność tarczycy,
- występujące u pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym genetycznie uwarunkowane choroby mięśni,
- wcześniejsze wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leku z grupy fibratów,
- nadużywanie alkoholu,
- sytuacje, w których może wystąpić zwiększone stężenie leku w osoczu,
- pochodzenie azjatyckie,
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

(patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

<u>Wpływ na nerki</u>
U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny (zwłaszcza 40 mg) obserwowano proteinurię zazwyczaj pochodzenia kanalikowego, wykrywaną testem paskowym, która w większości przypadków była okresowa lub przemijająca. Nie stwierdzono, aby proteinuria prognozowała wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu produktu do obrotu ciężkie zdarzenia nerkowe zgłaszane są częściej po podaniu dawki 40 mg. U pacjentów leczonych dawką 40 mg należy rozważyć ocenę czynności nerek podczas rutynowych badań kontrolnych.

<u>Wpływ na mięśnie szkieletowe</u>
U pacjentów leczonych wszystkimi dawkami rozuwastatyny, a zwłaszcza dawkami większymi niż 20 mg, opisywano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. ból mięśni, miopatię i rzadko rabdomiolizę. Opisywano bardzo rzadkie przypadki rabdomiolizy podczas skojarzonego stosowania ezetymibu i inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (patrz punkt 4.5), dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków. Podobnie, jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość rabdomiolizy spowodowanej stosowaniem rozuwastatyny była większa w przypadku dawki 40 mg.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej
Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po intensywnym wysiłku fizycznym lub w razie istnienia jakiejkolwiek innej, prawdopodobnej przyczyny zwiększonej aktywności CK, gdyż może to utrudniać interpretację wyników. Jeśli początkowa aktywność CK jest znacząco zwiększona (ponad 5-krotnie przekracza GGN), pomiar należy powtórzyć w ciągu 5 do 7 dni w celu potwierdzenia wyników. Jeśli powtórne badanie potwierdzi, że początkowa aktywność CK ponad pięciokrotnie przekracza GGN, leczenia nie należy rozpoczynać.

Przed leczeniem
Produkt Suvardio, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy przepisywać ostrożnie pacjentom, u których występują czynniki sprzyjające miopatii lub rabdomiolizie.
Do takich czynników należą:
- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- dziedziczne choroby układu mięśniowego w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym
- działanie toksyczne na mięśnie podczas wcześniejszego leczenia innym inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub fibratem
- nadużywanie alkoholu
- wiek powyżej 70 lat
- sytuacje, w których może wystąpić zwiększone stężenie leku w osoczu (patrz punkt 5.2)
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

W powyższych sytuacjach należy rozważyć ryzyko i możliwe korzyści związane z leczeniem i zalecana jest obserwacja stanu klinicznego. Jeśli aktywność CK jest znacząco zwiększona (ponad 5 razy przekracza GGN), nie należy rozpoczynać leczenia.

W trakcie leczenia
Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie bólów mięśniowych, osłabienia siły mięśniowej lub kurczy, zwłaszcza jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U takich pacjentów należy oznaczyć aktywność CK. Leczenie należy przerwać, jeśli aktywność CK jest znacząco zwiększona (>5 x GGN) lub jeśli objawy mięśniowe są znacznie nasilone i powodują dyskomfort w życiu codziennym (nawet jeśli aktywność CK jest ≤5 x GGN). Jeśli objawy ustąpią i aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne wprowadzenie rozuwastatyny lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce i pod ścisłą kontrolą. Brak podstaw do rutynowego kontrolowania aktywności CK u pacjentów, u których nie występują objawy mięśniowe.

W badaniach klinicznych nie dowiedziono zwiększonego wpływu na mięśnie szkieletowe niewielu pacjentów, otrzymujących rozuwastatynę i leczenie skojarzone. Jednak obserwowano zwiększoną częstość zapalenia mięśni i miopatii u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA razem z pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym z gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, inhibitorami proteaz i antybiotykami makrolidowymi. Gemfibrozyl podawany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Suvardio i gemfibrozylu. Należy uważnie ocenić korzyść z dalszych zmian stężenia lipidów w wyniku skojarzonego stosowania produktu Suvardio i fibratów lub niacyny wobec możliwego ryzyka związanego z takim leczeniem. Jednoczesne stosowanie fibratów i rozuwastatyny w dawce 40 mg jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Produktu Suvardio nie należy stosować u żadnego pacjenta, u którego występuje ostry, ciężki stan, wskazujący na miopatię lub sprzyjający rozwojowi niewydolności nerek w wyniku rabdomiolizy (np. posocznica, niedociśnienie tętnicze, duży zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, hormonalne i elektrolitowe lub niekontrolowane napady drgawkowe).

Wpływ na wątrobę
Produkt Suvardio, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy stosować ostrożnie u pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu i (lub) u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie.

Zaleca się wykonanie prób czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem leczenia i po 3 miesiącach od jego rozpoczęcia. Produkt Suvardio należy odstawić lub zmniejszyć jej dawkę, jeśli aktywność aminotransferaz jest większa niż 3 x GGN. Dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że częstość ciężkich zdarzeń wątrobowych (na które składa się głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz) jest większa po podaniu dawki 40 mg.

U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią spowodowaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym chorobę podstawową należy leczyć przed rozpoczęciem stosowania produktu Suvardio.

Rasa
Badania farmakokinetyczne wykazują zwiększoną ekspozycję u osób ras azjatyckich w porównaniu z rasą kaukaską (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Inhibitory proteaz
Jednoczesne stosowanie z inhibitorami proteaz nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Szczególne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych
Produkt Suvardio zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami metabolicznymi przebiegającymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy.

Choroba tkanki śródmiąższowej płuc

Podczas stosowania, zwłaszcza długotrwałego, niektórych statyn opisywano wyjątkowe przypadki choroby tkanki śródmiąższowej płuc (patrz punkt 4.8). Objawami choroby mogą być duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia pacjenta (uczucie zmęczenia, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęła się choroba tkanki śródmiąższowej płuc, leczenie statynami należy przerwać.

Cukrzyca

U pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosiło od 5,6 do 6,9 mmol/l, leczenie rozuwastatyną wiązało się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Ocena wzrastania (wysokości), masy ciała, współczynnika masy ciała (BMI) oraz wtórnych cech dojrzewania płciowego według skali Tannera u dzieci i młodzieży w wieku do 10 do 17 lat otrzymujących rozuwastatynę ogranicza się do 1 roku. Po 52 tygodniach leczenia prowadzonego w ramach badania nie stwierdzono wpływu na wzrastanie, wysokość, wartość BMI lub dojrzewanie płciowe (patrz punkt 5.1). Doświadczenie z badań klinicznych u dzieci i młodzieży jest ograniczone, a długotrwały wpływ rozuwastatyny (dłuższy niż 1 rok) na pokwitanie nie jest znany.

W badaniu klinicznym, w którym dzieciom i młodzieży podawano przez 52 tygodnie rozuwastatynę, zwiększenie aktywności >10 x GGN (górna granica normy) oraz objawy dotyczące mięśni po wysiłku lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowano częściej niż podczas badań klinicznych u dorosłych (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Cyklosporyna:
Podczas leczenia skojarzonego rozuwastatyną i cyklosporyną wartość AUC dla rozuwastatyny była około 7-krotnie większa niż obserwowana u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

Antagoniści witaminy K:
Tak, jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia lub zwiększenie dawki produktu Suvardio u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy kumaryn) może powodować zwiększenie wartości międzynarodowego wskaźnika normalizowanego (INR). Odstawienie lub zmniejszenie dawki produktu Suvardio może powodować zmniejszenie wartości INR. W takich przypadkach należy odpowiednio kontrolować wartość tego wskaźnika.

Gemfibrozyl i inne leki zmniejszające stężenie lipidów:
Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powodowało dwukrotne zwiększenie wartości C_{max} i AUC rozuwastatyny (patrz punkt 4.4).
Na podstawie danych ze specyficznych badań interakcji nie oczekuje się istotnej farmakokinetycznej interakcji z fenofibratem, jednak może wystąpić interakcja farmakodynamiczna. Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz gemfibrozylu, fenofibratu, innych fibratów i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (1 g na dobę lub większych) zwiększa ryzyko miopatii, prawdopodobnie dlatego, że leki te same mogą powodować miopatię. Jednoczesne stosowanie fibratów i rozuwastatyny w dawce 40 mg jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać od dawki 5 mg.

Ezetymib:
Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i ezetymibu nie powodowało zmian wartości AUC lub C_{max} dla żadnego z tych leków. Nie można jednak wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (w postaci działań niepożądanych) między produktem leczniczym Suvardio i ezetymibem (patrz punkt 4.4).

Inhibitory proteazy:
Wprawdzie nie jest znany dokładny mechanizm interakcji, jednak jednoczesne stosowanie z inhibitorem proteazy może znacznie zwiększyć ekspozycję na rozuwastatynę. W badaniu farmakokinetyki jednoczesne stosowanie 20 mg rozuwastatyny i produktu złożonego dwóch inhibitorów proteazy (400 mg lopinawiru i 100 mg rytonawiru) u zdrowych ochotników powodowało około dwukrotne zwiększenie wartości AUC (0-24) i pięciokrotne zwiększenie wartości C_{max} rozuwastatyny w stanie stacjonarnym. Dlatego jednoczesne stosowanie rozuwastatyny u pacjentów z zakażeniem HIV, leczonych inhibitorami proteazy, nie jest zalecane (patrz także punkt 4.4).

Leki zobojętniające sok żołądkowy:
Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i zawiesiny zobojętniającej sok żołądkowy, zawierającej wodorotlenek glinu i magnezu, powodowało zmniejszenie o około 50% stężenia rozuwastatyny w osoczu. Działanie to było mniejsze, gdy lek zobojętniający był podawany 2 godziny po podaniu rozuwastatyny. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie było badane.

Erytromycyna:
Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powodowało zmniejszenie o 20% wartości AUC(0-t) i o 30% wartości C_{max} rozuwastatyny. Przyczyną tej interakcji może być zwiększenie motoryki jelita przez erytromycynę.

Doustne środki antykoncepcyjne i hormonalna terapia zastępcza (HTZ):
Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie wartości AUC dla etynyloestradiolu o 26%, a dla norgestrelu o 34%. Zwiększone stężenie w osoczu należy uwzględnić przy wyborze dawki środka antykoncepcyjnego. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i leków do HTZ, dlatego

nie można wykluczyć podobnego działania. Jednak takie skojarzone leczenie stosowano szeroko u kobiet w ramach badań klinicznych i było ono dobrze tolerowane.

Inne produkty lecznicze:
Na podstawie danych z badań nie należy oczekiwać istotnych klinicznie interakcji z digoksyną.

Enzymy cytochromu P450:
Badania *in vivo* i *in vitro* wykazały, że rozuwastatyna nie hamuje i nie pobudza izoenzymów układu cytochromu P450, a ponadto nie jest dla nich substratem. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji z flukonazolem (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ani z ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4). Jednoczesne stosowanie itrakonazolu (inhibitor CYP3A4) i rozuwastatyny powodowało zwiększenie o 28% wartości AUC dla rozuwastatyny. 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 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu Suvardio w okresie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie środki zapobiegania ciąży.
Ze względu na to, że cholesterol i inne produkty jego biosyntezy mają zasadnicze znaczenie dla rozwoju płodu, potencjalne ryzyko wynikające z zahamowania reduktazy HMG-CoA przeważa nad korzyścią z leczenia w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dostarczają ograniczoną ilość danych dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania tego leku, leczenie należy natychmiast przerwać.
Rozuwastatyna przenika do mleka karmiących samic szczura. Brak danych dotyczących przenikania leku do mleka kobiecego.
Patrz punkt 4.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu Suvardio na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych. Jednak jego właściwości farmakodynamiczne wskazują na niewielkie prawdopodobieństwo takiego wpływu. Podczas leczenia mogą wystąpić zawroty głowy, co należy wziąć pod uwagę w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania produktu Suvardio są na ogół lekkie i przemijające. Mniej niż 4% pacjentów otrzymujących rozuwastatynę przerwało udział w kontrolowanych badaniach klinicznych z powodu działań niepożądanych.

Niżej wymieniono działania niepożądane według układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości te określono następująco:
bardzo często (≥1/10)
często (≥1/100 do <1/10)
niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
bardzo rzadko (<1/10 000)
częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu immunologicznego
Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia endokrynologiczne
Często: cukrzyca[1]

Zaburzenia układu nerwowego
Często: ból głowy, zawroty głowy

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: zaparcie, nudności, ból brzucha
Rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Niezbyt często: świąd, wysypka i pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Często: bóle mięśniowe
Rzadko: miopatia (w tym zapalenie mięśni) i rabdomioliza

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: astenia

[1] Obserwowane w badaniu JUPITER (ogólna częstość wynosiła 2,8% w grupie otrzymującej rozuwastatynę i 2,3% w grupie placebo), głównie u pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosiło od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Tak, jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość działań niepożądanych zależy od dawki.

Działanie na nerki
U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano białkomocz, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywany testem paskowym. Zwiększenie ilości białka w moczu (od „brak" lub „ślad" do „++" lub więcej) stwierdzano na pewnym etapie leczenia u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących dawki 10 mg i 20 mg oraz u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg.
U pacjentów otrzymujących dawkę 20 mg zwiększenie ilości białka było mniejsze: od „brak" lub „ślad" do „+". W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub samoistnie przemija podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek.
U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano krwiomocz, a badania kliniczne wykazały niewielką jego częstość.

Działanie na mięśnie szkieletowe
U pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, ale szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, opisywano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśniowe, miopatię (w tym zapalenie mięśni) oraz rzadko rabdomiolizę z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej.
U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej zwiększy się do wartości >5 x GGN, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

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

Doświadczenie postmarketingowe
Poza wymienionymi wyżej, w okresie po wprowadzeniu rozuwastatyny do obrotu opisywano następujące działania niepożądane:
Zaburzenia układu nerwowego: bardzo rzadko: polineuropatia, utrata pamięci
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: częstość nieznana: kaszel, duszność

Zaburzenia żołądka i jelit: częstość nieznana: biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: bardzo rzadko: żółtaczka, zapalenie wątroby; rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: częstość nieznana: zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bardzo rzadko: bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych: bardzo rzadko: krwiomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: częstość nieznana: obrzęk

Następujące działania niepożądane notowano podczas stosowania niektórych statyn:

- depresja
- zaburzenia snu, w tym bezsenność i koszmary senne
- zaburzenia funkcji seksualnych
- w wyjątkowych przypadkach śródmiąższowa choroba płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4)

Częstość zgłaszania rabdomiolizy, ciężkich zdarzeń nerkowych i ciężkich zdarzeń wątrobowych (głównie zwiększona aktywność aminotransferaz) jest większa po podaniu dawki 40 mg.

Dzieci i młodzież
W trwającym 52 tygodnie badaniu klinicznym zwiększenie aktywności >10 x oraz objawy dotyczące mięśni po wysiłku lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowano częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych (patrz punkt 4.4). Poza tym profil bezpieczeństwa stosowania rozuwastatyny u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych był podobny.

4.9 Przedawkowanie

Nie ustalono szczególnego sposobu leczenia przedawkowania. W razie przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo i, jeśli jest to konieczne, zastosować leczenie podtrzymujące. Należy kontrolować czynność wątroby oraz aktywność kinazy kreatynowej. Nie wydaje się, aby hemodializa była skuteczna 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-metyloglutarylokoenzymu 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 oraz hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości cząstek VLDL i LDL.

Działanie farmakodynamiczne
Rozuwastatyna zmniejsza podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL (LDL-C), cholesterolu całkowitego (Total-C) i triglicerydów (TG) oraz zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL (HDL-C). Zmniejsza również stężenie ApoB, cholesterolu frakcji nieHDL (nieHDL-C), cholesterolu VLDL (VLDL-C), triglicerydów VLDL (VLDL-TG) i zwiększa stężenie ApoA-I (patrz tabela 1).
Rozuwastatyna zmniejsza również wartość wskaźników LDL-C/HDL-C, Total-C/HDL-C, nieHDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

Tabela 1. Reakcja na zastosowaną dawkę u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią typu IIa i IIb (uśredniona zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowych)

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

Działanie lecznicze uzyskuje się 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
Rozuwastatyna jest skuteczna u dorosłych z hipercholesterolemią i hipertriglicerydemią lub bez niej, niezależnie od rasy, płci lub wieku oraz w szczególnych populacjach, takich jak pacjenci z cukrzycą lub pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią.

Łączne dane z badań klinicznych III fazy wykazały skuteczność rozuwastatyny w leczeniu większości pacjentów z hipercholesterolemią typu IIa i IIb (średnie wyjściowe stężenie cholesterolu LDL około 4,8 mmol/l) do uzyskania wartości docelowych, zgodnie z zaleceniami European Atherosclerosis Society (EAS) z 1998 roku. Około 80% pacjentów leczonych dawką 10 mg osiągnęło zalecany w wytycznych EAS cel terapii dla stężenia cholesterolu LDL (<3 mmol/l).

W otwartym badaniu z zastosowaniem wymuszonego zwiększania dawki oceniano reakcję 42 pacjentów z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią na leczenie rozuwastatyną w dawkach od 20 do 40 mg. W ogólnej populacji stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się średnio o 22%.

Badania kliniczne z udziałem ograniczonej liczby pacjentów wykazały addytywne działanie zmniejszające stężenie triglicerydów, jeśli rozuwastatyna stosowana była w skojarzeniu z fenofibratem oraz zwiększające stężenie cholesterolu HDL podczas skojarzonego stosowania z niacyną (patrz punkt 4.4).

W wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą (METEOR), 984 pacjentów w wieku od 45 do 70 lat i z niewielkim ryzykiem choroby wieńcowej serca (określonym jako <10% przez 10 lat w skali ryzyka Framingham), ze średnim stężeniem cholesterolu LDL 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), ale z miażdżycą subkliniczną (wykrywaną pomiarem kompleksu *intima-media* tętnicy szyjnej) przydzielano losowo do grupy otrzymującej przez 2 lata albo 40 mg rozuwastatyny raz na dobę, albo placebo. Rozuwastatyna znacząco zwalniała szybkość progresji maksymalnej grubości błony wewnętrznej i środkowej ścian tętnic szyjnych (CIMT) dla 12 miejsc na tętnicy szyjnej w porównaniu do placebo o -0,0145 mm/rok [95% przedział ufności -0,0196 do -0,0093; p<0,0001]. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła -0,0014 mm/rok (-0,12%/rok – nieistotna) dla rozuwastatyny w porównaniu z progresją +0,0131 mm/rok (1,12%/rok (p<0,0001)) dla placebo. Dotychczas nie wykazano bezpośredniej zależności między zmniejszeniem wartości CIMT a zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Populacja oceniana w badaniu METEOR charakteryzowała się małym ryzykiem choroby wieńcowej serca i nie reprezentowała populacji docelowej dla stosowania rozuwastatyny w dawce 40 mg. Dawkę tę należy przepisywać jedynie pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (patrz punkt 4.2).

W badaniu JUPITER (ang. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) oceniano wpływ rozuwastatyny na występowanie dużych zdarzeń związanych z chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym u 17 802 mężczyzn (w wieku 50 lat) i kobiet (w wieku 60 lat).

Uczestników badania przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo (n=8901) lub rozuwastatynę w dawce 20 mg raz na dobę (n=8901), a okres obserwacji wynosił średnio 2 lata.

W grupie otrzymującej rozuwastatynę stężenie cholesterolu zmniejszyło się o 45% (p<0,001) w porównaniu z grupą placebo.

W analizie *post-hoc* podgrupy pacjentów z dużym ryzykiem i początkowym wynikiem w skali Framingham risk score >20% (1558 pacjentów) stwierdzono znaczące zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał mięśnia sercowego (p=0,028) w grupie otrzymującej rozuwastatynę w porównaniu z grupą placebo.

Redukcja ryzyka bezwzględnego w odniesieniu do częstości zdarzeń wyniosła 8,8 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność w tej grupie dużego ryzyka pozostała niezmieniona (p=0,193). W analizie *post-hoc* podgrupy pacjentów z dużym ryzykiem (łącznie 9302 pacjentów) z wyjściowym ryzykiem SCORE 5% (ekstrapolowane dane w celu włączenia pacjentów w wieku powyżej 65 lat) stwierdzono znaczące zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał mięśnia sercowego (p=0,0003) w grupie otrzymującej rozuwastatynę w porównaniu z grupą placebo. Redukcja ryzyka bezwzględnego w odniesieniu do częstości zdarzeń wyniosła 5,1 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność w tej grupie dużego ryzyka pozostała niezmieniona (p=0,076).

W badaniu JUPITER 6,6% pacjentów otrzymujących rozuwastatynę i 6,2% pacjentów otrzymujących placebo przerwało przyjmowanie badanego leku z powodu działań niepożądanych. Najczęściej przyczyną przerwania leczenia były: bóle mięśni (0,3% w grupie rozuwastatyny i 0,2% w grupie placebo), ból brzucha (0,03% w grupie rozuwastatyny i 0,02% w grupie placebo) oraz wysypka (0,02% w grupie rozuwastatyny i 0,03% w grupie placebo). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, które notowano równie często lub częściej niż w grupie placebo, były zakażenia dróg moczowych (8,7% w grupie rozuwastatyny i 8,6% w grupie placebo), zapalenie nosogardzieli (7,6% w grupie rozuwastatyny i 7,2% w grupie placebo), ból pleców (7,6% w grupie rozuwastatyny i 6,9% w grupie placebo) oraz ból mięśni (7,6% w grupie rozuwastatyny i 6,6% w grupie placebo).

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślepą próbą, w którym po 12-tygodniowej fazie (n=176, w tym 97 chłopców i 79 dziewcząt) następowała trwająca 40 tygodni faza otwarta, ze zwiększaniem dawki rozuwastatyny (n=173, w tym 96 chłopców i 77 dziewcząt). Pacjenci w wieku od 10 do 17 lat (faza rozwoju wg skali Tannera 2-4, dziewczęta po upływie co najmniej 1 roku od pierwszej miesiączki) z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią otrzymywali przez 12 tygodni 5, 10 lub 20 mg rozuwastatyny na dobę albo placebo, a następnie przez 40 tygodni wszyscy otrzymywali codziennie rozuwastatynę. Na początku badania około 30% pacjentów było w wieku od 10 do 13 lat, a około 17%, 18%, 40% i 25% z nich znajdowało się w fazie rozwoju wg skali Tannera, odpowiednio, II, III, IV i V.

Stężenie cholesterolu LDL u pacjentów otrzymujących rozuwastatynę w dawce 5, 10 i 20 mg zmniejszyło się odpowiednio o 38,3%, 44,6% i 50,0% w porównaniu z 0,7% w grupie placebo.

Na zakończenie 40-tygodniowej otwartej fazy, w której zwiększano dawkę rozuwastatyny maksymalnie do 20 mg raz na dobę, 70 spośród 173 pacjentów (40,5%) uzyskało docelowe stężenie cholesterolu LDL mniejsze niż 2,8 mmol/l.

Po 52 tygodniach leczenia prowadzonego w ramach badania nie stwierdzono wpływu na, wzrost, masę ciała, wartość BMI lub dojrzewanie płciowe (patrz punkt 4.4). Doświadczenie z badań klinicznych u dzieci i młodzieży jest ograniczone, a długotrwały wpływ rozuwastatyny (dłuższy niż 1 rok) na pokwitanie nie jest znany. Badanie to (n=176) nie było odpowiednie do porównania rzadkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Po podaniu doustnym rozuwastatyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po upływie około 5 godzin. Całkowita biodostępność wynosi około 20%.

Dystrybucja: Rozuwastatyna jest w znacznym stopniu wychwytywana przez wątrobę, która jest głównym miejscem syntezy cholesterolu i usuwania cholesterolu frakcji LDL. Objętość dystrybucji rozuwastatyny wynosi około 134 l. Około 90% rozuwastatyny wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami.

Metabolizm: Rozuwastatyna jest metabolizowana w ograniczonym stopniu (około 10%). Badania metabolizmu *in vitro* z użyciem ludzkich hepatocytów wskazują, że rozuwastatyna jest słabym substratem dla enzymów układu cytochromu P450 biorących udział w metabolizmie. W metabolizmie rozuwastatyny bierze udział głównie izoenzym CYP2C9, a w mniejszym stopniu izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi wykrytymi metabolitami są pochodne N-demetylowe i laktonowe. Metabolit N-demetylowy jest około 50% mniej aktywny niż rozuwastatyna, a metabolit w postaci laktonu uważa się za nieaktywny klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności krążącej reduktazy HGM-CoA.

Wydalanie: Około 90% dawki rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem (zarówno wchłonięta, jak i niewchłonięta substancja czynna), a pozostała część jest wydalana w moczu (około 5% w postaci niezmienionej). Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 19 godzin i nie zwiększa się po podaniu większych dawek. Średnia wartość (geometryczna) klirensu osoczowego wynosi około 50 l/godzinę (współczynnik odchylenia 21,7%). Podobnie, jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wychwyt wątrobowy rozuwastatyny odbywa się przez polipeptyd transportujący aniony organiczne w błonie komórek wątroby: OATP-C. 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.

Szczególne grupy pacjentów
Wiek i płeć: Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu wieku i płci na właściwości farmakokinetyczne rozuwastatyny u dorosłych. Farmakokinetyka rozuwastatyny u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną była podobna do farmakokinetyki u dorosłych ochotników (patrz niżej „Dzieci i młodzież").

Rasa: Badania farmakokinetyki wykazują około 2-krotne zwiększenie średniej wartości AUC i C_{max} u pacjentów pochodzących z Azji (Japończyków, Chińczyków, Filipińczyków, Wietnamczyków i Koreańczyków) w porównaniu z rasą kaukaską. U ras azjatyckich i hinduskich stwierdza się około 1,3-krotne zwiększenie mediany wartości AUC i C_{max}. Badania farmakokinetyczne u populacji kaukaskiej i czarnej nie wykazały różnic istotnych klinicznie.

Niewydolność nerek: W badaniach u osób z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodna do umiarkowanej choroba nerek nie wpływa na stężenie rozuwastatyny lub N-demetylowego metabolitu w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stwierdzono 3-krotne zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i 9-krotne zwiększenie stężenia jej N-demetylowego metabolitu w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. U pacjentów poddawanych hemodializie stężenie rozuwastatyny w stanie stacjonarnym było o około 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 7 lub mniej punktami w skali Childa-Pugha. Jednak u dwóch pacjentów z 8 i 9 punktami w skali Childa-Pugha stwierdzono co najmniej 2-krotne zwiększenie ekspozycji w porównaniu z pacjentami należącymi do grup z mniejszą liczbą punktów w skali Childa-Pugha. Brak danych dotyczących pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Childa-Pugha.

Dzieci i młodzież: Parametry farmakokinetyczne rozuwastatyny u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną nie zostały w pełni poznane. Niewielkie badanie farmakokinetyczne, w którym rozuwastatynę w postaci tabletek podawano 18 pacjentom pediatrycznym, wykazało, że ekspozycja w tej grupie jest porównywalna z ekspozycją obserwowaną u dorosłych pacjentów. Ponadto wyniki badania wskazują, że odchylenia od proporcjonalnej zależności od podanej dawki produktu nie powinny być duże.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i możliwego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi. Nie przeprowadzono szczególnych badań wpływu na aktywność kanału potasowego hERG. Działaniami niepożądanymi, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, ale występowały u zwierząt przy ekspozycji zbliżonej do uzyskiwanej podczas leczenia, były: stwierdzane w badaniach toksyczności po wielokrotnym dawkowaniu zmiany histopatologiczne w wątrobie (prawdopodobnie na skutek działania farmakologicznego rozuwastatyny) u myszy i szczurów oraz w mniejszym stopniu wpływ na pęcherzyk żółciowy u psów (ale nie u małp). Ponadto toksyczne działanie większych dawek leku na jądra obserwowano u małp i psów.
W prenatalnych i postnatalnych badaniach na szczurach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję, polegający na zmniejszeniu wielkości, masy i przeżycia nowonarodzonych szczurów. Działanie to obserwowano po podaniu dawek toksycznych dla matki, gdy ekspozycja ogólnoustrojowa była kilkakrotnie większa niż po podaniu dawki leczniczej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza bezwodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana
Skrobia kukurydziana
Talk
Sodu stearylofumaran

Otoczka:
Hypromeloza
Mannitol
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki z HDPE wynosi do 3 miesięcy.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku, zawierające 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98, 100 tabletek powlekanych
Butelki z HDPE z zakrętką z PP zawierającą środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku, zawierające 30 i 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16948

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

15.06.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO