

# Atrox<sup>®</sup>

Atorvastatinum 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg

## Skrócona informacja o leku: ATROX<sup>®</sup>

**Atrox 10:** Jedna tabletkowa powlekana zawiera 10 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci 10,34 mg atorwastatyny wapniowej. Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 38,12 mg

**Atrox 20:** Jedna tabletkowa powlekana zawiera 20 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci 20,68 mg atorwastatyny wapniowej. Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 76,24 mg

**Atrox 40:** Jedna tabletkowa powlekana zawiera 40 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci 41,36 mg atorwastatyny wapniowej. Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 152,47 mg

**Atrox, 80 mg:** Jedna tabletkowa powlekana zawiera 82,72 mg soli wapniowej atorwastatyny, co odpowiada 80 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*). Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 304,96 mg

**Wskazania do stosowania: Hipercholesterolemia:** Atrox jest stosowany jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i triglicerydów u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, lub z hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadająca typom IIa i IIb wg klasyfikacji Fredricksona) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na stosowanie diety i innych nefarmakologicznych metod leczenia. Atrox jest również stosowany w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu-LDL u dorosłych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii jako terapia dodana do innych sposobów terapii hipolipemizującej (np. afereza cholesterolu-LDL) lub wtedy, gdy taka terapia jest niedostępna. **Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym:** Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Atrox pacjent powinien stosować standardową dietę ubogocholesterolową, którą należy utrzymywać podczas leczenia produktem Atrox. Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) przed rozpoczęciem leczenia oraz założonego celu terapeutycznego i reakcji pacjenta na leczenie. Zwykle stosowana dawka początkowa to 10 mg raz na dobę. Modyfikacji dawek należy dokonywać, co 4 tygodnie lub rzadziej. Dawka maksymalna wynosi 80 mg raz na dobę. **Jednoczesne stosowanie z innymi lekami:** U pacjentów przyjmujących w skojarzeniu z atorwastatyną leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające elbaswir z grazoprewirem, nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg/dobę. **Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana hiperlipidemia:** U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg atorwastatyny raz na dobę. Skuteczność terapeutyczną obserwuje się w ciągu 2 tygodni, a maksymalną odpowiedź osiąga się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni. Utrzymuje się ona podczas długotrwałego leczenia. **Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna:** Zalecana początkowa dawka wynosi 10 mg atorwastatyny na dobę. Dawki należy ustalać indywidualnie, a zmiany dawki należy dokonywać co 4 tygodnie, do osiągnięcia dawki 40 mg na dobę. Następnie, można albo zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 80 mg na dobę albo podawać atorwastatynę w dawce 40 mg na dobę w skojarzeniu z lekiem wiążącym kwasy żółciowe. **Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna:** Dostępne są tylko ograniczone dane. Dawka atorwastatyny u pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej wynosi od 10 mg do 80 mg na dobę. Atorwastatynę należy stosować u tych pacjentów jako leczenie wspomagające inne sposoby terapii hipolipemizującej (np. aferezę cholesterolu-LDL) lub wtedy, gdy takie sposoby leczenia są niedostępne. **Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym:** W badaniach nad prewencją pierwotną dawka podawanej atorwastatyny wynosiła 10 mg na dobę. Aby uzyskać stężenie LDL-C, odpowiadające aktualnym wytycznym konieczne może być stosowanie większych dawek produktu leczniczego. **Upośledzenie czynności nerek:** Nie ma konieczności dostosowywania dawki. **Upośledzenie czynności wątroby:** Atorwastatynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby. Stosowanie produktu Atrox jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby. **Osoby w podeszłym wieku:** Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność zalecanych dawek u osób powyżej 70 lat są podobne do występujących w populacji ogólnej. **Dzieci i młodzież:** **Hipercholesterolemia:** Stosowanie produktu u dzieci powinno odbywać się pod kontrolą lekarzy specjalistów doświadczonych w leczeniu hiperlipidemii u dzieci. Należy regularnie dokonywać oceny stanu zdrowia pacjentów pod kątem skuteczności leczenia. W populacji pacjentów z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej w wieku 10 lat lub starszych, zalecana dawka początkowa atorwastatyny wynosi 10 mg na dobę. Dawka może być zwiększona do 80 mg na dobę w zależności od reakcji na leczenie i tolerancji leku. Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od zalecanego celu leczenia w odstępach 4 tygodni lub dłuższych. Zwiększenie dawki do 80 mg na dobę zostało oparte danymi pochodzącymi z badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów oraz ograniczoną ilością danych pochodzących z badań klinicznych z udziałem dzieci z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej. Dane pochodzące z otwartych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej w wieku od 6 do 10 lat są dość ograniczone. Atorwastatyna nie jest wskazana w leczeniu pacjentów w wieku poniżej 10 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego w punktach Działania niepożądane, Właściwości farmakodynamiczne, i Właściwości farmakokinetyczne, jednak na ich podstawie nie można wydać zaleceń dotyczących dawkowania. Stosowanie innych postaci farmaceutycznych/mocy tego produktu leczniczego może być bardziej odpowiednie w tej grupie pacjentów. **Sposób podawania:** Atrox podawany jest doustnie. Każdą dawkę dobową atorwastatyny podaje się w całości jednorazowo. Tabletki Atrox można przyjmować o każdej porze dnia, niezależnie od posiłków. **Przeciwwskazania:** Atrox jest przeciwwskazany u pacjentów z: z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy; w ciąży, podczas karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży; otrzymujących leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające glekaprewir z pibrentaswirem. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Wpływ na wątrobę:** Przed rozpoczęciem leczenia, jak również okresowo podczas podawania atorwastatyny, należy wykonać okresowe badanie kontrolne czynności wątroby. Pacjenci, u których wystąpiły objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące uszkodzenia wątroby powinni być poddani badaniom czynności wątroby. Pacjenci, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz, powinni być monitorowani aż do ustąpienia zaburzeń. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz, większego niż trzykrotna wartość GGN zalecane jest zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu Atrox. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Atrox pacjentom spożywającym znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie. **Zapobieganie udarom poprzez agresywne obniżenie poziomu cholesterolu (ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL):** W dokonanej analizie post-hoc typów udarów u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie, którzy w ostatnim czasie przeżyli udar mózgowy lub epizod TIA (przejściowy atak niedokrwienny), stwierdzono częstsze występowanie udarów krwotocznych w grupie pacjentów leczonych atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wzrost ryzyka był szczególnie zauważalny u pacjentów, którzy w momencie rozpoczęcia badania mieli w wywiadzie wcześniejszy udar krwotoczny bądź zawał łakunarny. W przypadku pacjentów z wcześniejszym udarem krwotocznym lub zawałem łakunarnym w wywiadzie stosunek ryzyka i korzyści dla stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg nie jest jednoznaczny; w takich przypadkach przed rozpoczęciem leczenia należy wnikliwie rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego. **Wpływ na mięśnie szkieletowe:** Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w rzadkich przypadkach wpływać na mięśnie szkieletowe i powodować bóle mięśniowe, zapalenie mięśni i miopatię, która może prowadzić do rhabdomyolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu. Charakterystyce jest on znaczym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (> 10 razy GGN), mioglobinemii i mioglobinurią, które mogą prowadzić do niewydolności nerek. Bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) zgłaszano w trakcie leczenia niektórymi statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami. **Przed leczeniem:** Atorwastatyna powinna być przepisywana z ostrożnością pacjentom, u których występują czynniki predysponujące do rhabdomyolizy. Przed włączeniem leczenia statynami należy zbadać aktywność kinazy kreatynowej (CK) w następujących przypadkach: upośledzenie czynności nerek; niedoczynność tarczycy; choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym; wcześniejsze wystąpienie działania uszkadzającego mięśnie po stosowaniu statyn lub fibratów; choroby wątroby w wywiadzie i (lub) picie dużych ilości alkoholu; u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka przedponujących do wystąpienia rhabdomyolizy; sytuacjach, w których stężenie w osoczu może być zwiększone, np. interakcje oraz specjalne grupy pacjentów, w tym podgrupę genetyczną. W takich sytuacjach należy rozważyć ryzyko rozpoczęcia leczenia względem możliwych korzyści, zaleca się także kontrolowanie objawów klinicznych. Jeśli aktywność CK jest w oznaczeniu początkowym istotnie podwyższona (> 5 razy GGN) nie należy rozpoczynać leczenia. **Pomiar aktywności kinazy kreatynowej:** Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym oraz w przypadku występowania innych przyczyn zwiększających jej aktywność, ponieważ wówczas właściwa interpretacja wyników jest bardzo trudna. Jeśli podczas pierwszego oznaczenia aktywności CK jest istotnie podwyższona (> 5 razy GGN), pomiaru należy dokonać ponownie po 5-7 dniach w celu potwierdzenia wyników. **Podczas leczenia:** Należy nakazać pacjentowi niezwłocznie zgłaszać wystąpienie bólów mięśniowych, kuczrów lub osłabienia mięśni zwłaszcza, jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka. Jeśli objawy te wystąpią u pacjenta przyjmującego atorwastatynę, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli jest ona istotnie podwyższona (> 5 razy GGN), produkt należy odstawić. Jeśli objawy ze strony mięśni są znacznie nasilonie i na co dzień wywołują dyskomfort u pacjenta, to wówczas nawet gdy aktywność CK jest ≤ 5 razy GGN, należy rozważyć przerwanie terapii. Jeśli objawy kliniczne ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne włączenie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i przy ścisłej kontroli klinicznej. Leczenie atorwastatyną musi być przerwane, jeśli wystąpi istotne podwyższenie aktywności CK (> 10 razy GGN) lub gdy wystąpi, bądź podejrzewa się wystąpienie rhabdomyolizy. **Jednoczesne leczenie**

**innymi produktami leczniczymi:** Ryzyko wystąpienia rabdomiolizy wzrasta podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub inhibitory transportera (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, tipranawir z rytonawirem itd.). Ryzyko miopatii może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV), (boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem), erytromycyny, niacyny lub ezetymibu. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków (niewchodzących w interakcje) zamiast wymienionych powyżej. W przypadkach konieczności jednoczesnego stosowania wymienionych leków z atorwastatyną należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane z jednoczesnym leczeniem. Jeśli pacjent otrzymuje leki zwiększające stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny. W przypadku silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjenta. Atorwastatyna nie wolno podawać jednocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi kwas fusydowy działającymi ogólnoustrojowo ani w okresie 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać leczenie statynami na okres terapii kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym niektórych zakończonych zgonem) wśród pacjentów leczonych kwasem fusydowym w skojarzeniu ze statynami. Pacjentowi należy zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni, niezwłocznie zgłosił się do lekarza. Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni, licząc od daty podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest długotrwałe podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego, np. w przypadku leczenia ciężkich zakażeń, potrzebę jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Atox i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie po szczegółowej analizie indywidualnego przypadku i pod ścisłym nadzorem lekarza **Stosowanie u dzieci i młodzieży:** Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe w badaniu klinicznym, trwającym przez okres trzech lat, opartym na ogólnej ocenie dojrzewania i rozwoju, ocenie na podstawie skali Tannera oraz pomiarze wzrostu i wagi. **Śródmiąższowa choroba płuc:** Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc w trakcie leczenia niektórymi statynami, szczególnie w terapii długoterminowej. Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, utratę masy ciała i gorączkę). W razie podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc u pacjenta należy przerwać leczenie statynami. **Cukrzyca:** Niektóre dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi. **Substancje pomocnicze:** Atox zawiera laktozę. Produkt ten nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w zalecanej jednostce dawkowania, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** W bazie danych kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących atorwastatyny spośród 16 066 pacjentów leczonych przez średnio 53 tygodnie (8755 atorwastatyna vs. 7311 placebo), 5,2% pacjentów w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu do 4,0% w grupie otrzymującej placebo przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. W oparciu o dane z badań klinicznych i licznych doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek poniżej przedstawiono profil działań niepożądanych produktu Atox. Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą zasadą: często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $\leq 1/10000$ ); częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** Często: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła. **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** Rzadko: małopłytkowość. **Zaburzenia układu immunologicznego:** Często: reakcje alergiczne. Bardzo rzadko: anafilaksja. **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** Często: hiperglikemia. Niezbyt często: hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, anoreksja. **Zaburzenia psychiczne:** Niezbyt często: koszmary sennie, bezsenność. **Zaburzenia układu nerwowego:** Często: ból głowy. Niezbyt często: zawroty głowy, parestezje, niedoculiczka, zaburzenia smaku, amnezja. Rzadko: neuropatia obwodowa. **Zaburzenia oka:** Niezbyt często: nieostre widzenie. Rzadko: zaburzenia widzenia. **Zaburzenia ucha i błędnika:** Niezbyt często: szumy uszne. Bardzo rzadko: utrata słuchu. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** Często: bóle gardła i krtań, krwawienie z nosa. **Zaburzenia żołądka i jelit:** Często: zaparcia, wzdęcia, niestrawność, nudności, biegunka. Niezbyt często: wymioty, ból w górnej i dolnej części brzucha, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, zapalenie trzustki. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** Niezbyt często: zapalenie wątroby. Rzadko: cholestaza. Bardzo rzadko: niewydolność wątroby. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Niezbyt często: pokrzywka, wysypka, świąd, łysienie. Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzowa, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** Często: bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, skurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców. Niezbyt często: ból szyi, zmęczenie mięśni. Rzadko: miopatia, zapalenie mięśni, rabdomioliza, zerwanie mięśnia, problemy dotyczące ścięgien czasami powikłane zerwaniem ścięgna. Bardzo rzadko: zespół toczniopodobny. Częstość nieznaną: immunologiczna miopatia martwicza. **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:** Bardzo rzadko: ginekomastia. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** Niezbyt często: złe samopoczucie, osłabienie, bóle w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, zmęczenie, gorączka. **Badania diagnostyczne:** Często: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi. Niezbyt często: obecność białych krwinek w moczu. Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA w trakcie stosowania produktu Atox obserwowano podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były przeważnie miernie nasilone, przemijające i niewymagające przerwania terapii. Istotne klinicznie (> 3 razy GGN) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów przyjmujących produkt Atox. Było ono zależne od wielkości dawki leku i odwracalne u wszystkich pacjentów. Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy (> 3 razy GGN) zanotowano u 2,5% pacjentów przyjmujących produkt Atox. Wyniki te są podobne do otrzymanych w badaniach klinicznych dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie aktywności CK (> 10 razy GGN) wystąpiło u 0,4% pacjentów otrzymujących produkt Atox. **Dzieci i młodzieży:** Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat leczonych atorwastatyną był na ogół podobny do profilu pacjentów, którzy otrzymywali placebo. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w obydwu grupach, niezależnie od oceny związku przyczynowego, były zakażenia. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe w badaniu klinicznym, trwającym przez okres trzech lat, opartym na ogólnej ocenie dojrzewania i rozwoju, ocenie na podstawie skali Tannera oraz pomiarze wzrostu i wagi. Profil bezpieczeństwa i tolerancji u dzieci i młodzieży był podobny do znanego profilu bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny u pacjentów dorosłych. Baza danych bezpieczeństwa klinicznego zawiera dane dotyczące 520 dzieci leczonych atorwastatyną, spośród których 7 pacjentów było w wieku < 6 lat, 121 pacjentów w wieku 6–9 lat, a 392 pacjentów w wieku 10–17 lat. Na podstawie dostępnych danych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są podobne jak u pacjentów dorosłych. W trakcie leczenia niektórymi statynami zgłaszano następujące działania niepożądane: zaburzenia seksualne, depresja, pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w trakcie długotrwałego stosowania, cukrzyca. Częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie). **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. **Podmiot odpowiedzialny:** Biofam Sp. z o.o., ul. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznań, tel. +48 61 66 51 500. **Dostępne opakowania:** 30 i 60 tabletek powlekanych (ATROX 10), 30, 60 i 90 tabletek powlekanych (ATROX 20), 10, 30, 60 i 90 tabletek powlekanych (ATROX 40), 10 i 30 tabletek powlekanych (ATROX 80 mg). **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** ATROX 10 – 11246 (wydane przez MZ), ATROX 20 – 11247 (wydane przez MZ), ATROX 40 – 11248 (wydane przez MZ), ATROX 80 mg – 20517 (wydane przez URPL, WM i PB). **Rp – Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.** Odpłatność – refundacja. Projekt obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązujące od 1.10.2024 r.

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atox 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	9,49	5,89
Atox 10, tabl. powl., 10 mg	60 szt.	10,69	4,31
Atox 10, tabl. powl., 10 mg	90 szt.	14,84	5,39
Atox 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	15,01	8,20
Atox 20, tabl. powl., 20 mg	60 szt.	18,65	6,17
Atox 20, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	27,16	8,51
Atox 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	29,46	15,89
Atox 40, tabl. powl., 40 mg	60 szt.	34,02	9,38
Atox 40, tabl. powl., 40 mg	90 szt.	50,68	13,74
Atox, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	41,34	15,97

# ROSUTROX

Rosuvastatinum 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

## Skrócona informacja o leku: ROSUTROX

**Rosutrox, 5 mg, tabletki powlekane:** każda tabletkę powlekana zawiera 5 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej).  
**Substancje pomocnicze o znanym działaniu:** laktoza bezwodna 16,6 mg; żółcień pomarańczowa FCF, lak (E110) i tartrazyna, lak (E102).

**Rosutrox, 10 mg, tabletki powlekane:** każda tabletkę powlekana zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej).  
**Substancje pomocnicze o znanym działaniu:** laktoza bezwodna 33,2 mg; żółcień pomarańczowa FCF, lak (E110); tartrazyna, lak (E102) i czerwień Allura AC, lak (E129).

**Rosutrox, 20 mg, tabletki powlekane:** każda tabletkę powlekana zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej). Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.  
**Substancje pomocnicze o znanym działaniu:** laktoza bezwodna 66,5 mg; żółcień pomarańczowa FCF, lak (E110); tartrazyna, lak (E102) i czerwień Allura AC, lak (E129).

**Rosutrox, 40 mg, tabletki powlekane:** każda tabletkę powlekana zawiera 40 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej). Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.  
**Substancje pomocnicze o znanym działaniu:** laktoza bezwodna 133,0 mg; żółcień pomarańczowa FCF, lak (E110); tartrazyna, lak (E102) i czerwień Allura AC, lak (E129).

**Wskazania do stosowania: Leczenie hipercholesterolemii:** U dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z pierwotną hipercholesterolemią (typu IIa, w tym z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią) lub mieszaną dyslipidemią (typu IIb) jako uzupełnienie diety, gdy stosowanie diety i innych niefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające. U dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią jako uzupełnienie diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe. **Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym:** Zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy, razem z działaniami mającymi na celu redukcję pozostałych czynników ryzyka.

**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 i, zależnie od celu terapii oraz reakcji pacjenta na leczenie. Produkt leczniczy Rosutrox może być zażywany o każdej porze dnia, z pokarmem lub bez pokarmu. **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 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. Z powodu zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych po podaniu dawki 40 mg w porównaniu ze stosowaniem mniejszych dawek, zwiększenie dawki do dawki maksymalnej 40 mg można rozważyć jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego (szczególnie pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią), u których nie uzyskano spodziewanego celu terapii pod zastosowaniem dawki 20 mg. Pacjenci leczeni dawką 40 mg powinni pozostawać pod rutynową kontrolą. Zaleca się, aby wprowadzanie dawki 40 mg odbywało się pod kontrolą specjalisty. **Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym:** W badaniach nad zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych stosowano dawkę 20 mg na dobę. **Dzieci i młodzież:** Stosowanie leku u dzieci powinno być prowadzone przez specjalistę. Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat (w fazie < II-V wg skali Tannera). Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. U dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zwykle stosowana dawka początkowa to 5 mg na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 9 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zakres zwykle stosowanych dawek to 5 – 10 mg doustnie raz na dobę. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 10 mg w tej grupie wiekowej. U dzieci w wieku od 10 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zakres zwykle stosowanych dawek to 5 – 20 mg doustnie raz na dobę. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 20 mg w tej grupie wiekowej. Zwiększanie dawki powinno odbywać się na podstawie indywidualnej odpowiedzi i tolerancji dzieci na leczenie, jak zalecają rekomendacje dotyczące leczenia dzieci i młodzieży. 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 dawka początkowa wynosi 5 do 10 mg raz na dobę zależnie od wieku, masy ciała oraz wcześniejszego stosowania statyn. Zwiększanie dawki do dawki maksymalnej 20 mg raz na dobę powinno odbywać się na podstawie indywidualnej odpowiedzi i tolerancji dzieci na leczenie, jak zalecają rekomendacje dotyczące leczenia dzieci i młodzieży. Przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną u dzieci i młodzieży należy zastosować standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu; stosowanie diety należy kontynuować podczas leczenia rozuwastatyną. Doświadczenie odnośnie stosowania innej dawki niż 20 mg jest ograniczone w tej grupie pacjentów. Tabletki 40 mg nie są odpowiednie do stosowania u dzieci i młodzieży. Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania rozuwastatyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie były badane. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rosutrox do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Zalecana dawka początkowa u pacjentów starszych niż 70 lat wynosi 5 mg. Nie ma konieczności zmiany dawki produktu u pacjentów z innymi grup wiekowych. **Pacjenci z niewydolnością nerek:** Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) wynosi 5 mg. Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie produktu Rosutrox w jakiegokolwiek dawce jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. **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. U tych pacjentów należy rozważyć ocenę czynności nerek. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh. Stosowanie produktu Rosutrox jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby. **Pacjenci różnych ras:** U pacjentów pochodzących z Azji stwierdzano zwiększoną ekspozycję ustrojową na rozuwastatynę. U pacjentów pochodzących z Azji zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg. Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u tych pacjentów. **Polimorfizm genetyczny:** Znane są konkretne typy polimorfizmu genetycznego, które mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. U pacjentów, u których występuje tego typu polimorfizm zalecane jest stosowanie mniejszej dawki dobowej leku Rosutrox. **Pacjenci predysponowani do miopatii:** U pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii leczenie należy rozpocząć od dawki 5 mg. Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u niektórych pacjentów z tej grupy. **Terapia współistniejąca:** Rosuwasatyna jest substratem dla różnych białek transportujących (np. OATP1B1 oraz BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rhabdomyolizy) jest zwiększone, gdy lek Rosutrox jest podawany równocześnie z pewnymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu z powodu interakcji z tymi białkami transportującymi (np. z cyklosporyną oraz niektórymi inhibitorami proteaz, w tym kombinacjami rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) tyranawirem). Gdy jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych, a jeżeli konieczne, należy rozważyć czasowe zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Rosutrox. W sytuacjach, gdy stosowanie tych produktów leczniczych równocześnie z produktem leczniczym Rosutrox jest niemożliwe do uniknięcia, należy uważnie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z dostosowania dawkowania produktu leczniczego Rosutrox i terapii równoległej. **Przeciwwskazania:** Stosowanie produktu Rosutrox jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na rozuwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym z niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy i zwiększeniem aktywności którejkolwiek z nich przekraczającym 3-krotnie górną granicę normy (GGN), u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), u pacjentów z miopatią, u pacjentów jednocześnie leczonych cyklosporyną, u pacjentek w ciąży, w okresie karmienia piersią i u pacjentek w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji. Stosowanie produktu 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), niedoczerwoność tarczycy, genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny, wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leku z grupy fibratów, nadużywanie alkoholu, sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia produktu we krwi, pochodzenie z Azji, jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Działanie na nerki: U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny, zwłaszcza dawką 40 mg, stwierdzano przemijające lub sporadyczne występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywanej testem paskowym. Nie stwierdzono, aby występowanie proteinurii poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony nerek w zastosowaniu klinicznym jest większa po dawce 40 mg. U pacjentów leczonych dawką 40 mg należy rozważyć kontrolę moczu podczas rutynowej kontroli. Działanie na mięśnie: U pacjentów leczonych rozuwastatyną, zwłaszcza dawkami powyżej 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie

szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii oraz rzadko rhabdomyolizy. Po zastosowaniu jednocześnie ezetymibu i inhibitora reduktazy HMG-CoA obserwowano bardzo rzadkie przypadki rhabdomyolizy. Należy zachować ostrożność jeśli te leki są stosowane łącznie, ponieważ nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej. Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA częstość występowania rhabdomyolizy związanej z rozrzedzeniem po wprowadzeniu do obrotu jest większa po dawce 40 mg. Pomiar aktywności kinazy kreatynowej: Nie należy badać aktywności kinazy kreatynowej (CK) po intensywnym wysiłku fizycznym lub kiedy występują inne możliwe przyczyny zwiększenia aktywności CK, co może prowadzić do nieprawidłowej interpretacji wyniku badania. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność kinazy kreatynowej była znacznie zwiększona ( $>5 \times$  GGN), należy po 5-7 dniach wykonać badanie kontrolne. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli w badaniu kontrolnym CK  $>5 \times$  GGN. **Przed rozpoczęciem leczenia:** Produkt Rosutrox, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia miopatii lub rhabdomyolizy. Do czynników tych zalicza się: zaburzenia czynności nerek, niedoczynność tarczycy, genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny, wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leków z grupy fibratów, nadużywanie alkoholu, wiek  $>70$  lat, sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia substancji czynnej w surowicy, jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów. U tej grupy pacjentów należy rozważyć ryzyko i możliwe korzyści leczenia, a w trakcie leczenia zaleca się obserwację pacjenta. Jeśli u pacjenta w badaniu wykonanym przed leczeniem stwierdza się znacznie zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej ( $>5 \times$  GGN), nie należy rozpoczynać terapii. W trakcie leczenia: Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie powiadomił lekarza, jeśli wystąpią niewyjaśnione bóle mięśni, osłabienie siły mięśniowej lub skurcze mięśni, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy wykonać badanie aktywności kinazy kreatynowej. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacząco zwiększona ( $>5 \times$  GGN) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują dolegliwości podczas codziennych czynności (nawet wtedy, gdy CK  $<5 \times$  GGN), należy przerwać leczenie. Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie produktu Rosutrox lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce. Pacjent powinien pozostać pod ścisłą kontrolą. Jeśli u pacjenta nie występują objawy kliniczne, nie jest konieczna rutynowa kontrola aktywności kinazy kreatynowej. Podczas przyjmowania lub po zakończeniu przyjmowania statyn, w tym rozrzedzających, 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 rozrzedzających na mięśnie szkieletowe, jeśli była ona stosowana z innymi lekami. Jednakże u pacjentów leczonych jednocześnie innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA, pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, lekami przeciwrzybczymi z grupy azoli, inhibitorami proteazy oraz antybiotykami makrolidowymi stwierdzano zwiększenie częstości występowania zapalenia mięśni i miopatii. Gemfibrozyl stosowany jednocześnie z innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i produktu Rosutrox. Należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze zmiany stężenia lipidów i ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków z grupy fibratów lub kwasu nikotynowego i produktu Rosutrox. Jednoczesne stosowanie produktu Rosutrox w dawce 40 mg oraz leków z grupy fibratów jest przeciwwskazane. Produktu leczniczego Rosutrox nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo, a także w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, należy przerwać leczenie statynami na cały okres terapii kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rhabdomyolizy (w tym niektórych zakończonych zgonem) wśród pacjentów leczonych skojarzeniem kwasu fusydowego i statyn. Pacjentowi trzeba zalecić, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tklivości mięśni, natychmiast zgłosił się do lekarza. Leczenie statyną można wznowić po upływie siedmiu dni od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest długotrwałe podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego, np. w przypadku leczenia ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Rosutrox i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych oraz pod ścisłym nadzorem lekarza. Nie należy stosować produktu Rosutrox, jeśli u pacjenta występują ostre, ciężkie objawy mogące wskazywać na miopatię lub predysponujące do wystąpienia wtórnej niewydolności nerek na skutek rhabdomyolizy (np. sepsa, niedociśnienie, rozległy zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, wewnątrzwydzielnicze i elektrolitowe lub niekontrolowana padaczka). Działanie na czynność wątroby: Produkt Rosutrox, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) mających w wywiadzie chorobę wątroby. Zaleca się wykonanie badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i 3 miesiące po jego rozpoczęciu. Należy przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę produktu Rosutrox, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy jest ponad 3-krotnie większa niż górna granica normy. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony wątroby (głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych) po wprowadzeniu leku do obrotu, jest większa po dawce 40 mg. U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią spowodowaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym przed rozpoczęciem leczenia produktem Rosutrox należy zastosować odpowiednie leczenie choroby podstawowej. Rasa: W badaniach farmakokinetyki wykazano zwiększoną ekspozycję na lek u pacjentów pochodzących z Azji w porównaniu z rasą kaukaską. Inhibitory proteazy: Zwiększona ekspozycja ogólnoustrojowa na rozrzedzającą była obserwowana u pacjentów przyjmujących rozrzedzającą równoległe z różnymi inhibitorami proteaz w skojarzeniu z rytonawirem. Należy rozważyć zarówno korzyść wynikającą ze zmniejszenia stężeń lipidów wskutek stosowania leku Rosutrox u pacjentów z zakażeniem HIV przyjmujących inhibitory proteaz, jak i możliwość zwiększenia stężeń rozrzedzających w osoczu podczas rozpoczynania leczenia i zwiększenia dawki leku Rosutrox u pacjentów leczonych inhibitorami proteaz. Równoczesne stosowanie leku Rosutrox z niektórymi inhibitorami proteaz nie jest zalecane, o ile dawkowanie leku Rosutrox nie zostanie dostosowane. Nietolerancja laktozy: Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Śródmiażdżowe zapalenie płuc: W wyjątkowych przypadkach donoszono o występowaniu śródmiażdżowego zapalenia płuc podczas stosowania niektórych statyn, szczególnie podczas długotrwałego leczenia. Występujące objawy mogą obejmować duszności, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, spadek masy ciała i gorączkę). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęło się śródmiażdżowe zapalenie płuc, należy przerwać leczenie statynami. **Cukrzyca:** Niektóre dane sugerują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi. **Ciężkie skórne reakcje niepożądane:** Podczas stosowania rozrzedzających występowały ciężkie skórne działania niepożądane w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS ang. Stevens-Johnson syndrome) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), mogące zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem. Przepisując lek, należy poinformować pacjenta o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych oraz uważnie go obserwować w czasie leczenia. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazują na wystąpienie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Rosutrox i rozważyć alternatywne leczenie. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja, taka jak SJS lub DRESS podczas stosowania leku Rosutrox, nie należy nigdy ponownie stosować tego leku u tego pacjenta. W przeprowadzonym badaniu JUPITER, całkowita częstość zgłaszanych przypadków występowania cukrzycy wyniosła 2,8% u pacjentów przyjmujących rozrzedzającą oraz 2,3% u pacjentów przyjmujących placebo, w większości u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l. Dzieci: Ocena wzrostu, masy ciała, indeksu BMI (body mass index) i stopnia rozwoju drugorzędowych cech płciowych według skali Tanner'a u dzieci od 6 do 17 lat stosujących rozrzedzającą jest ograniczona do 2 lat. Po dwóch latach stosowania leczenia w ramach badań klinicznych, nie wykryto wpływu na wzrost, masę ciała, indeks BMI lub dojrzałość płciową. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży przyjmującej rozrzedzającą przez 52 tygodnie, wzrost aktywności kinazy kreatyniny  $> 10 \times$  GGN (górną granicę normy) i objawy mięśniowe następujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowano częściej niż w toku badań klinicznych u osób dorosłych. Barwniki azowe: Tabletki Rosutrox 5 mg zawierają barwniki – żółcień pomarańczową FCF, lak (E110) i tartrazynę, lak (E102), które mogą powodować reakcje alergiczne. Tabletki Rosutrox 10 mg, 20 mg i 40 mg zawierają barwniki – żółcień pomarańczową FCF, lak (E110); tartrazynę, lak (E102) i czerwień Allura AC, lak (E129), które mogą powodować reakcje alergiczne. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w zalecanej jednostce dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** Działania niepożądane występujące po zastosowaniu rozrzedzających są najczęściej łagodne i przemijające. Mniej niż 4% pacjentów leczonych rozrzedzającą, biorących udział w kontrolowanych badaniach klinicznych, musiało zakończyć udział w badaniu ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Lista niepożądanych działań leku przedstawiona w postaci tabelarycznej. Na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych oraz bogatego doświadczenia zgromadzonego w toku rejestracyjnego stosowania leku, w poniższej tabeli przedstawiono profil działań niepożądanych rozrzedzających. Działania niepożądane wyszczególnione poniżej zostały sklasyfikowane według częstości ich występowania oraz systemowej klasyfikacji narządów. Częstości występowania działań niepożądanych są określone według następującej konwencji: często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), niezbyt często ( $\square 1/1000$  do  $<1/100$ ), rzadko ( $\square 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ), bardzo rzadko ( $<1/10000$ ), częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 2.**

**Niepożądane działania leku na podstawie danych z badań klinicznych i doświadczenia z rejestracyjnego stosowania leku**

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

Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Zawroty głowy			Polineuropatia Upośledzenie pamięci	Neuropatia obwodowa Zaburzenia snu (w tym bezsenność oraz koszmary senne)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					Kaszel Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie Nudności Ból brzucha		Zapalenie trzustki		Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększone stężenie aminotransferaz wątrobowych	Żółtaczka Zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka Pokrzywka			Zespół Stevensa-Johnsona, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni		Miopatia (w tym zapalenie mięśni) Rabdomioliza Zespół toczniopodobny Zerwanie mięśnia	Bóle stawów	Choroby ścięgien, czasem powikłane zerwaniem Immunozależna miopatia martwicza
Zaburzenia ze strony nerek i układu moczowego				Krwiomocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie				Obrzęk

<sup>1</sup> częstość występowania będzie zależna od obecności lub nieobecności czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, podwyższone stężenie trójglicerydów we krwi, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

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 rozuwastatyną obserwowano występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, stwierdzonej testem paskowym. Podczas leczenia dawkami 10 lub 20 mg u mniej niż 1% pacjentów, a podczas leczenia dawką 40 mg u około 3% pacjentów stwierdzano zmianę zawartości białka w moczu z „brak” lub „śląd” na „+” lub więcej w teście paskowym. Po zastosowaniu dawki 20 mg stwierdzano zmianę zawartości białka w moczu z „brak” lub „śląd” na „+”. W większości przypadków proteinuria zmniejsza się lub przemija podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały, aby proteinuria poprzedzała wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek. U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano występowanie hematurii, jednak dane z badań klinicznych wskazują, że jej częstość 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 zapalenie 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. **Działanie na wątrobę:** U niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano, podobnie jak po zastosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, zwiększenie aktywności aminotransferaz zależne od dawki. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. Poniższe działania niepożądane były obserwowane podczas stosowania niektórych statyn: Zaburzenia seksualne, pojedyncze przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc, szczególnie podczas długotrwałej terapii. Częstość występowania rabdomiolizy, ciężkich działań niepożądanych ze strony nerek i wątroby (głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz) jest większa po dawce 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. 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 14, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego. **Podmiot odpowiedzialny:** Biofarm Sp. z o.o., ul. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznań, tel. +48 61 66 51 500. **Pozwolenie nr** Rosutrox, 5 mg: 21451, Rosutrox, 10 mg: 21452, Rosutrox, 20 mg: 21453, Rosutrox, 40 mg: 21454 - wydane przez URPL, WM i PB. **Dostępne opakowania:** 28, 56 tabletek powlekanych. **Rp** – produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza. Odpłatność – refundacja. Projekt obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązujące od 1.10.2024 r.

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rosutrox, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	4,82	1,86
Rosutrox, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	8,80	2,96
Rosutrox, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	8,82	2,98
Rosutrox, tabl. powl., 10 mg	56 szt.	16,64	5,06
Rosutrox, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	16,64	5,06
Rosutrox, tabl. powl., 20 mg	56 szt.	31,47	8,50
Rosutrox, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	31,47	8,50
Rosutrox, tabl. powl., 40 mg	56 szt.	59,14	15,97