

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Rosuvastatin Momaja przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Hipercholesterolemia rodzinna to zaburzenie genetyczne charakteryzujące się wysokim stężeniem cholesterolu, a w szczególności bardzo wysokim stężeniem lipoproteiny niskiej gęstości (LDL, „zły cholesterol”), we krwi oraz wczesnym występowaniem chorób układu krążenia. U pacjentów, u których występuje jedna nieprawidłowa kopia (będących heterozygotami) genu kodującego receptor lipoprotein niskiej gęstości (LDLR), mogą rozwinąć się przedwczesne choroby układu krążenia między 30. a 40. rokiem życia. Obecność dwóch nieprawidłowych kopii (bycie homozygotą) może powodować ciężkie choroby układu krążenia już w dzieciństwie. Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna to częste zaburzenie genetyczne, dziedziczone w sposób autosomalny dominujący, występujące u 1 na 500 osób w większości krajów; homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna występuje znacznie rzadziej, raz na milion urodzeń. W skali ogólnoswiatowej hipercholesterolemia rodzinna występuje u około 10 milionów ludzi. Przeprowadzone w Europie badanie wykazało, że hipercholesterolemia rodzinna najczęściej występuje u mężczyzn w wieku 50-59 lat oraz u kobiet w wieku 60-69 lat, natomiast rzadziej występuje u dzieci i młodych dorosłych.

Hiperlipidemia mieszana charakteryzuje się zwiększonym stężeniem LDL i triglicerydów, czemu często towarzyszy zmniejszone stężenie lipoproteiny wysokiej gęstości (HDL, „dobry” cholesterol). Jest to najczęstsze dziedziczne zaburzenie gospodarki lipidowej, występujące u około jednej na dwieście osób.

U wszystkich osób z hipercholesterolemią rodzinną ryzyko chorób serca, takich jak miażdżycy tętnic i choroba wieńcowa, jest zwiększone około 20-krotnie, jeżeli wysokie stężenia cholesterolu są nieleczone (**Austin MA, 2004; EU-RMP Crestor, 2014; Foody JM et al, 2014**).

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Rozuwastatyna jest lekiem stosowanym w celu poprawy stężenia lipidów we krwi i jest stosowana w połączeniu z dietą niskotłuszczową i ćwiczeniami w celu zmniejszenia stężenia

triglicerydów (rodzaju tłuszczów) i zwiększenia stężenia „dobrego” cholesterolu (cholesterolu HDL) u pacjenta. Rosuwastatyna jest przeznaczona do stosowania u dorosłych z grupy wysokiego ryzyka chorób serca, u których stężenie „złego” cholesterolu (cholesterolu LDL) jest wysokie. Rosuwastatyna jest skuteczna u dorosłych pacjentów z dużym stężeniem lipidów we krwi, ze współistniejącą hipertriglicydemią (zwiększonym stężeniem pewnego rodzaju tłuszczów) lub bez niej, bez względu na rasę, płeć i wiek, występowanie chorób dodatkowych w szczególnych populacjach pacjentów, takich jak cukrzyca, oraz u pacjentów z dziedzicznym wzrostem stężenia lipidów we krwi.

Nie prowadzono zasadniczych badań u ludzi w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rosuvastatin MOMAJA w postaci tabletek powlekanych o mocy 5 mg, 10 mg, 20 mg i 40 mg, gdyż jest to lek generyczny (lek generyczny to lek, który opracowano w taki sposób, aby był identyczny z już zarejestrowanym lekiem referencyjnym). Dostępne piśmiennictwo medyczne uznano za wystarczające, aby ocenić bezpieczeństwo stosowania rozuwastatyny w proponowanych wskazaniach dla produktu leczniczego Rosuvastatin MOMAJA w postaci tabletek powlekanych o mocy 5 mg, 10 mg, 20 mg i 40 mg.

### **VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia**

Doświadczenie kliniczne u dzieci i młodzieży jest ograniczone, a długotrwałe działanie rozuwastatyny (>1 rok) u pacjentów w wieku poniżej 18 lat jest nieznane.

### **VI.2.4 Podsumowanie niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa**

**Tabela 1: Istotne zidentyfikowane zagrożenia i brakujące informacje**

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co już wiadomo</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
Nieprawidłowy rozpad mięśni, który może prowadzić do problemów z nerkami (rabdomioliza)	Podobnie jak w przypadku innych leków obniżających cholesterol, u niewielkiej liczby pacjentów występowały nieprzyjemne dolegliwości ze	Tak. Pacjent nie powinien przyjmować rozuwastatyny, jeśli występują u niego nawracające lub niewyjaśnione bóle mięśni.

Zagrożenia	Co już wiadomo	Możliwość zapobiegania
	<p>strony mięśni, które w rzadkich przypadkach prowadziły do potencjalnie zagrażającego życiu uszkodzenia mięśni zwanego rabdomiolizą. Zgłaszano to u pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, a w szczególności w dawkach powyżej 20 mg.</p>	<p>Pacjenci, u których mogą rozwinąć się objawy rabdomiolizy, nie powinni przyjmować największej dawki rozuwastatyny, tj. 40 mg.</p> <p>Należy przerwać stosowanie rozuwastatyny i natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli jakiegokolwiek nietypowe bóle mięśni będą się utrzymywać dłużej niż można by oczekiwać.</p>
<p>Oslabienie i ból mięśni (miopatia, w tym zapalenie mięśni; mialgia); zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej; obecność mioglobiny we krwi i w moczu (mioglobinemia i mioglobinuria)</p>	<p>Podobnie jak w przypadku innych leków obniżających cholesterol, u niewielkiej liczby pacjentów występowały nieprzyjemne dolegliwości ze strony mięśni, które w rzadkich przypadkach prowadziły do potencjalnie zagrażającego życiu uszkodzenia mięśni zwanego rabdomiolizą. Zgłaszano to u pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, a w szczególności w dawkach rozuwastatyny powyżej 20 mg.</p>	<p>Tak. Pacjent nie powinien przyjmować rozuwastatyny, jeśli występują u niego nawracające lub niewyjaśnione bóle mięśni. Pacjenci, u których mogą rozwinąć się objawy rabdomiolizy, nie powinni przyjmować największej dawki rozuwastatyny, tj. 40 mg.</p> <p>Należy przerwać stosowanie rozuwastatyny i natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli jakiegokolwiek nietypowe bóle</p>

Zagrożenia	Co już wiadomo	Możliwość zapobiegania
		mięśni będą się utrzymywać dłużej niż można by oczekiwać.
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (zwiększona aktywność transaminaz); zapalenie wątroby; zażółcenie skóry i białkówki oczu (żółtaczka)	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi obserwowano u 1 do 10 na 10 000 pacjentów. Problemy z wątrobą po zastosowaniu rozuwastatyny są zgłaszane częściej u pacjentów przyjmujących najwyższą dawkę, tj. 40 mg. Żółtaczkę i zapalenie wątroby obserwowano u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów.	Tak. Rozuwastatyny nie należy podawać pacjentom z czynną chorobą wątroby ani pacjentom ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych (powyżej 3-krotności górnej granicy normy). Należy wykonać badanie laboratoryjne czynności wątroby przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia rozuwastatyną. Jeżeli w trakcie leczenia zaobserwuje się zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych (ponad 3-krotnie większą niż górna granica normy), należy przerwać leczenie rozuwastatyną.
Zapalenie trzustki (pancreatitis)	U 1 do 10 na 10 000 pacjentów obserwowano silne bóle brzucha (wywołane stanem zapalnym trzustki).	Tak. Należy poinformować pacjenta, że jeśli w trakcie leczenia rozuwastatyną zachoruje na zapalenie

Zagrożenia	Co już wiadomo	Możliwość zapobiegania
		trzustki, powinien ten fakt zgłosić swojemu lekarzowi prowadzącemu.
Utrata pamięci	Utratę pamięci obserwowano u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów.	Tak. Należy poinformować pacjenta lub jego opiekuna o konieczności zgłaszania lekarzowi prowadzącemu, jeśli u pacjenta w trakcie leczenia rozuwastatyną wystąpi utrata pamięci.
Nadmiar białek surowicy w moczu (białkomocz)	U pacjentów leczonych większymi dawkami produktu leczniczego Rosuvastatin (w szczególności Rosuvastatin 40 mg) może wystąpić wzrost ilości białka w moczu. Zwykle wraca to do normy samoistnie, bez konieczności przerywania przyjmowania tabletek Rosuvastatin.	Tak. U pacjentów przyjmujących rozuwastatynę w najwyższej dawce zaleca się podczas wizyt kontrolnych wykonywać rutynowe badanie moczu pozwalającego wykryć ewentualny białkomocz.
Zagrażające życiu schorzenie skóry zwane zespołem Stevensa-Johnsona/toksyczną nekrolizą naskórka	Obserwowano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona po zastosowaniu rozuwastatyny; częstość występowania nie jest znana.	Zagrożenie to jest wymienione w drukach informacyjnych.
Cukrzyca	W trakcie przyjmowania rozuwastatyny istnieje zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy. Jeśli	Tak. Pacjenci, u których może się rozwinąć cukrzyca, powinni być monitorowani zgodnie z krajowymi wytycznymi w trakcie

Zagrożenia	Co już wiadomo	Możliwość zapobiegania
	pacjent ma wysoki poziom cukrów i tłuszczów we krwi, ma nadwagę lub wysokie ciśnienie krwi, istnieje większe prawdopodobieństwo, że rozwinie się u niego cukrzyca.	przyjmowania tabletek rozuwastatyny.
Depresja	Podczas stosowania rozuwastatyny obserwowano przypadki depresji, jednakże częstość występowania nie jest znana.	Tak, zagrożenie to jest wymienione w drukach informacyjnych.
Zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne)	Podczas stosowania rozuwastatyny obserwowano przypadki zaburzeń snu, jednakże częstość występowania nie jest znana.	Tak, zagrożenie to jest wymienione w drukach informacyjnych.
Stałe osłabienie mięśni (martwiczca miopatia o podłożu immunologicznym)	Obserwowano przypadki martwiczkiej miopatii o podłożu immunologicznym; częstość występowania nie jest znana.	Tak. Wykonanie badania krwi (na oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej) w trakcie leczenia rozuwastatyną i zaprzestanie leczenia, jeśli wystąpi to schorzenie.
Małopłytkowość	Obserwowano wyjątkowe przypadki zmniejszenia liczby płytek krwi (komórek krwi biorących udział procesie krzepnięcia). To działanie niepożądane jest częste w przypadku stosowania innych leków z grupy	Tak, zagrożenie to jest wymienione w drukach informacyjnych.

Zagrożenia	Co już wiadomo	Możliwość zapobiegania
	inhibitorów reduktazy HMG-CoA.	
Uszkodzenia ścięgien	Działanie niepożądane związane ze stosowaniem rozuwastatyny w postaci uszkodzeń ścięgien są częste w przypadku stosowania innych leków z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Podczas stosowania rozuwastatyny obserwowano przypadki zerwania ścięgien, jednakże częstość występowania nie jest znana.	Tak, zagrożenie to jest wymienione w drukach informacyjnych.
Interakcje międzylekowe, w tym z cyklosporyną, różnymi połączeniami inhibitorów proteazy z rytonawirem, gemfibrozylem, eltrombopagiem, dronedaronem, itrakonazolem, warfaryną, innymi antagonistami witaminy K, kwasem fusydowym i ezetymibem.	Może dochodzić do wydłużenia czasu krwawienia, jeśli rozuwastatyna jest stosowana jednocześnie z warfaryną lub innymi lekami przeciwzakrzepowymi. Istnieje zwiększone ryzyko osłabienia lub bólu mięśni, gdy rozuwastatyna jest stosowana łącznie z lekami zwiększającymi jej stężenie we krwi.	Tak. Nie należy stosować rozuwastatyny, jeśli pacjent przyjmuje lek zawierający substancję zwaną cyklosporyną (stosowaną np. po przeszczepieniach narządów).  Nie należy stosować tabletek rozuwastatyny o mocy 40 mg, jeśli pacjent przyjmuje inne leki obniżające stężenie cholesterolu, zwane fibratami.  Przed zastosowaniem rozuwastatyny pacjent

Zagrożenia	Co już wiadomo	Możliwość zapobiegania
		<p>powinien porozmawiać z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą, jeśli przyjmuje leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV, zaburzeń rytmu serca lub zaburzeń dotyczących płytek krwi, czyli krwinek, które uczestniczą w procesach krzepnięcia krwi (szczególnie dotyczy to leków stosowanych przy obniżonej liczbie płytek krwi), oraz antybiotyki, takie jak kwas fusydowy.</p> <p>Może zaistnieć konieczność zmiany dawki rozuwastatyny w przypadku jej stosowania z innymi lekami, które wpływają na jej stężenie we krwi.</p>

**Tabela 2: Istotne potencjalne zagrożenia i brakujące informacje**

Istotne potencjalne zagrożenia/brakujące informacje	Co już wiadomo (w tym powód, dla którego dane zagrożenie uznano za potencjalne zagrożenie)
<i>Istotne potencjalne zagrożenia:</i>	



<b>Istotne potencjalne zagrożenia/brakujące informacje</b>	<b>Co już wiadomo (w tym powód, dla którego dane zagrożenie uznano za potencjalne zagrożenie)</b>
Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (ciężkim upośledzeniem czynności nerek)	U pacjentów leczonych rozuwastatyną stwierdzano zwiększoną ilość białka w moczu. Przegląd danych z badań klinicznych i dotychczasowe doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu nie wykazało związku między zwiększoną ilością białka w moczu a utratą czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek, leczenie można rozpocząć od najmniejszej dawki (rozuwastatyna 5 mg). Stosowanie rozuwastatyny u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek nie jest zalecane w jakiegokolwiek dawce.
Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (ciężkim upośledzeniem czynności wątroby)	Pacjenci z ciężką chorobą wątroby są w grupie ryzyka zwiększonego stężenia rozuwastatyny we krwi w trakcie leczenia. Zaleca się wykonanie badań krwi (badań czynnościowych wątroby) w trakcie leczenia rozuwastatyną.
Uszkodzenie nerwów kończyn dolnych i górnych (neuropatia obwodowa)	Obserwowano bardzo rzadkie przypadki neuropatii obwodowej po zastosowaniu rozuwastatyny.
Stwardnienie zanikowe boczne	Zgłaszano wyjątkowe przypadki poważnych zaburzeń funkcjonowania mózgu i mięśni, takich jak stwardnienie zanikowe boczne. W takich przypadkach zaleca się zaprzestanie przyjmowania leku.
Różne schorzenia płuc zwane śródmiąższowymi chorobami płuc	Zgłaszano wyjątkowe przypadki śródmiąższowej choroby płuc u pacjentów przyjmujących niektóre leki z grupy statyn (inne leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi z tej samej grupy co rozuwastatyna), szczególnie w przypadku długotrwałego stosowania. Objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie

Istotne potencjalne zagrożenia/brakujące informacje	Co już wiadomo (w tym powód, dla którego dane zagrożenie uznano za potencjalne zagrożenie)
	ogólnego stanu zdrowia (osłabienie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, należy przerwać leczenie statynami.
Interakcje lekowe: interakcje międzylekowe z ezetymibem i fibratami (innymi niż gemfibrozyl)	Fenofibrat, ezetymib, inne fibraty i niacyna (kwas nikotynowy) zwiększają ryzyko bólu lub osłabienia mięśni, gdy są podawane jednocześnie z rozuwastatyną, prawdopodobnie dlatego, że mogą wywoływać ból lub osłabienie mięśni, gdy są stosowane samodzielnie.
<i>Brakujące informacje</i>	
Ciężkie upośledzenie czynności wątroby	<p>Rozuwastatyny nie należy podawać pacjentom z czynną chorobą wątroby ani pacjentom ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych (powyżej 3-krotności górnej granicy normy). Doświadczenie u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby jest ograniczone.</p> <p>Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia rozuwastatyną należy wykon(yw)ać badania krwi oceniające czynność wątroby. Jeżeli w trakcie leczenia zaobserwuje się zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych (powyżej 3-krotności górnej granicy normy), należy przerwać leczenie rozuwastatyną.</p>
Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku	Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na działania niepożądane rozuwastatyny. U pacjentów w wieku powyżej 70 lat należy stosować najniższą dawkę leku.
Dzieci i młodzież	Doświadczenie z badań klinicznych u dzieci i młodzieży jest ograniczone. Nie ma dostępnych danych dotyczących długotrwałego stosowania (dłużej niż rok) rozuwastatyny u

<b>Istotne potencjalne zagrożenia/brakujące informacje</b>	<b>Co już wiadomo (w tym powód, dla którego dane zagrożenie uznano za potencjalne zagrożenie)</b>
	<p>dzieci w wieku od 6 do 17 lat. Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej i objawy ze strony mięśni występują częściej u dzieci niż u dorosłych.</p> <p>Stosowanie leku u dzieci i młodzieży powinno być prowadzone wyłącznie przez lekarzy specjalistów. U dzieci w wieku od 6 do 9 lat zakres zwykle stosowanych dawek wynosi od 5 do 10 mg doustnie raz na dobę. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dawek większych niż 10 mg w tej populacji pacjentów. U dzieci w wieku od 10 do 17 lat zakres zwykle stosowanych dawek wynosi od 5 do 20 mg doustnie raz na dobę. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dawek większych niż 20 mg w tej populacji pacjentów. Rozuwastatyny w postaci tabletek o mocy 40 mg nie należy stosować u dzieci. Nie zaleca się stosowania rozuwastatyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat.</p>
Stosowanie w ciąży, w okresie karmienia piersią i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży	Rozuwastatyna może być szkodliwa dla płodu/dziecka, jeśli jest stosowana w czasie ciąży/w okresie karmienia piersią. Rozuwastatyny nie należy stosować u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Kobiety przyjmujące rozuwastatynę powinny unikać zajścia w ciążę, stosując odpowiednie metody zapobiegania ciąży.
Stosowanie u pacjentów pochodzenia azjatyckiego	U pacjentów pochodzenia azjatyckiego rozuwastatyna osiąga większe stężenia we krwi niż w innych populacjach. Z tego względu osoby te są bardziej podatne na rozwinięcie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem rozuwastatyny. U pacjentów pochodzenia azjatyckiego należy stosować najmniejszą dawkę początkową. W tej populacji pacjentów nie

<b>Istotne potencjalne zagrożenia/brakujące informacje</b>	<b>Co już wiadomo (w tym powód, dla którego dane zagrożenie uznano za potencjalne zagrożenie)</b>
	należy stosować tabletek o największej mocy, tj. rozuwastatyny 40 mg.
Bardzo małe stężenie LDL-C	Istnieje ryzyko związane z leczeniem rozuwastatyną, w przypadku którego stężenie LDL-C (specjalnego rodzaju szkodliwego tłuszczu we krwi) może się znacząco zmniejszyć. Skutki takiego stanu nie są znane.
Stosowanie u pacjentów z polimorfizmem genetycznym	W trakcie leczenia pacjenci z tym schorzeniem mogą mieć większe stężenia rozuwastatyny we krwi. Zalecane jest stosowanie mniejszej dawki rozuwastatyny u tych pacjentów.

#### **VI.2.5 Podsumowanie środków minimalizujących ryzyko w odniesieniu do poszczególnych niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa**

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) leku Rosuvastatin MOMAJA w postaci tabletek powlekanych o mocach 5 mg/10 mg 20 mg/40 mg zawiera przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia szczegółowe informacje na temat stosowania leku, związanych z tym zagrożeniami oraz zaleceń mających na celu ich zminimalizowanie. Skrócona wersja tych informacji przedstawiona łatwo zrozumiałym językiem jest dostępna w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Wszystkie te środki minimalizacji ryzyka są podane w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania produktu leczniczego Rosuvastatin MOMAJA w postaci tabletek powlekanych o mocach 5 mg/10 mg 20 mg/40 mg.

Charakterystyka produktu leczniczego i ulotka dołączona do opakowania dla rozuwastatyny znajduje się w aneksie 2.

W przypadku tego leku nie obowiązują żadne dodatkowe środki minimalizacji ryzyka.

#### **VI.2.6 Przewidywany plan prac rozwojowych po wydaniu pozwolenia**

Nie dotyczy

**VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Nie dotyczy

