

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rosuvastatin Teva Pharma 10 mg potahované tablety

Rosuvastatin Teva Pharma 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje rosuvastatinum 10 mg (jako rosuvastatinum calcicum).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 10 mg potahovaná tableta obsahuje 95 mg laktosy.

Jedna tableta obsahuje rosuvastatinum 20 mg (jako rosuvastatinum calcicum).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 20 mg potahovaná tableta obsahuje 190 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Rosuvastatin Teva Pharma 10 mg: růžové, kulaté, bikonvexní tablety s vyraženým „10“ na jedné straně a s půlicí rýhou na druhé straně, o průměru 7 mm.

Rosuvastatin Teva Pharma 20 mg: růžové, kulaté, bikonvexní tablety s vyraženým „20“ na jedné straně a s půlicí rýhou na druhé straně, o průměru 9 mm.

Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypercholesterolemie

Dospělí, dospívající a děti od 6 let s primární hypercholesterolemií (typ IIa včetně heterozygotní familiární hypercholesterolemie) nebo smíšenou dyslipidemií (typ IIb) jako doplněk k dietním opatřením v případech, kdy odpověď na samotnou dietu a jiná nefarmakologická opatření (např. tělesná aktivita, snížení tělesné hmotnosti) není uspokojivá.

Dospělí, dospívající a děti od 6 let věku s homozygotní familiární hypercholesterolemií jako doplněk diety a další hypolipidemické léčby (např. LDL aferézy), nebo pokud se tyto léčebné metody nedoporučují.

Prevence kardiovaskulárních příhod

Prevence závažných kardiovaskulárních příhod u pacientů, kteří mají vysoké odhadované riziko první kardiovaskulární příhody (viz bod 5.1), jako doplněk ke korekci jiných rizikových faktorů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Před zahájením léčby je třeba pacienta nastavit na standardní hypolipidemickou dietu, která by měla pokračovat i v průběhu farmakologické léčby. Dávkování přípravku je individuální v závislosti na cíli léčby a odpovědi pacienta na léčbu v souladu s platnými směrnici pro léčbu. Rosuvastatin Teva Pharma se může užívat v kteroukoli denní dobu nezávisle na jídle.

Léčba hypercholesterolemie

Doporučená počáteční dávka je 5 nebo 10 mg perorálně jednou denně u pacientů, kteří ještě statiny neužívali nebo u pacientů, kteří přecházejí z jiného inhibitoru HMG-CoA reduktázy. Počáteční dávka se má zvolit na základě hladiny cholesterolu pacienta a budoucího rizika kardiovaskulárních chorob a rizika možných nežádoucích účinků (viz níže).

V případě potřeby je možné dávku po 4 týdnech podávání zvýšit na další dávkovací hladinu (viz bod 5.1). Vzhledem k množícím se hlášením nežádoucích účinků s dávkou 40 mg ve srovnání s nižšími dávkami (viz bod 4.8) přichází v úvahu titrace dávky až na 40 mg pouze u pacientů s těžkou hypercholesterolemií s vysokým kardiovaskulárním rizikem (zejména s familiární hypercholesterolemií), u kterých nebylo při podávání dávky 20 mg dosaženo léčebného cíle a tito pacienti mají být pravidelně sledováni (viz bod 4.4). Doporučuje se kontrola u specialisty v případě, že se přechází na dávku 40 mg.

Prevence kardiovaskulárních příhod

Ve studii hodnotící snížení kardiovaskulárního rizika byla podávána dávka 20 mg denně (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Pediatrické použití přípravku má být vyhrazeno pouze specialistům.

Děti a dospívající ve věku 6 až 17 let (stádium podle Tannera < II-V)

Heterozygotní familiární hypercholesterolemie

U dětí a dospívajících s heterozygotní familiární hypercholesterolemií je obvyklá počáteční dávka 5 mg denně.

- U dětí ve věku 6 až 9 let s heterozygotní familiární hypercholesterolemií je obvyklá dávka v rozmezí 5-10 mg perorálně jednou denně. U této věkové kategorie nebyla studována bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 10 mg.
- U dětí ve věku od 10 do 17 let s heterozygotní familiární hypercholesterolemií je obvyklá dávka v rozmezí 5-20 mg perorálně jednou denně. U této věkové kategorie nebyla studována bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 20 mg.

Titrace dávky by se měla provádět podle individuální odpovědi a snášenlivosti pediatrických pacientů, jak se doporučuje v pediatrických léčebných doporučeních (viz bod 4.4).

Před zahájením léčby rosuvastatinem by děti a dospívající měli dodržovat standardní cholesterol snižující dietu; tato dieta by měla pokračovat i v průběhu léčby rosuvastatinem.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

Doporučená maximální dávka u dětí ve věku od 6 do 17 let s homozygotní familiární hypercholesterolemií je 20 mg jednou denně.

Doporučená počáteční dávka je 5 až 10 mg jednou denně podle věku, tělesné hmotnosti a předchozí zkušenosti s použitím statinů. Dávka má být dále titrována podle individuální odpovědi a tolerance pediatrickými pacienty, jak je popsáno v doporučeních pro pediatrickou populaci (viz bod 4.4), až na maximální dávku 20 mg jednou denně. Děti a dospívající mají dodržovat standardní cholesterol snižující dietu před zahájením léčby rosuvastatinem a v této dietě pokračovat v průběhu léčby rosuvastatinem.

U této populace existují pouze omezené zkušenosti s dávkami jinými než 20 mg.

Tableta 40 mg není vhodná k použití u pediatrických pacientů.

Děti mladší než 6 let

Bezpečnost a účinnost použití u dětí mladších než 6 let nebyla studována. Z tohoto důvodu se nedoporučuje podávat Rosuvastatin Teva Pharma dětem mladším než 6 let.

Starší pacienti

U pacientů starších než 70 let je doporučena počáteční dávka 5 mg (viz bod 4.4). Dávkování přípravku není třeba dále upravovat s ohledem na věk.

Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírnou až střední poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je doporučena počáteční dávka 5 mg. Dávka 40 mg je u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin kontraindikována. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je podávání rosuvastatinu kontraindikováno pro všechny dávky (viz bod 4.3 a 5.2).

Dávkování u pacientů s poruchou funkce jater

U pacientů s Child-Pughovým skóre 7 a méně nebylo zaznamenáno žádné zvýšení systémové expozice rosuvastatinu. Toto zvýšení však bylo pozorováno u pacientů s Child-Pughovým skóre 8 a 9 (viz bod 5.2). U těchto pacientů je třeba posoudit funkci ledvin (viz bod 4.4). Nejsou zkušenosti s podáváním rosuvastatinu pacientům s Child-Pughovým skóre nad 9. Rosuvastatin je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater (viz bod 4.3).

Rasa

U asijských pacientů byla pozorována zvýšená systémová expozice (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). Doporučovaná počáteční dávka u těchto pacientů je 5 mg. Dávka 40 mg je kontraindikována u pacientů asijského původu.

Genetický polymorfismus

Specifické typy geneticky podmíněného polymorfismu mohou vést k vyšší expozici rosuvastatinu (viz bod 5.2). U pacientů s takovými známými typy polymorfismu se doporučuje podávat nižší denní dávku rosuvastatinu.

Dávkování u pacientů s predispozičními faktory k myopatii

Doporučovaná počáteční dávka u pacientů s predispozičními faktory k myopatii je 5 mg (viz bod 4.4). Dávka 40 mg je u některých z těchto pacientů kontraindikována (viz bod 4.3).

Současná léčba

Rosuvastatin je substrátem pro různé transportní proteiny (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rhabdomyolýzy) se zvyšuje, pokud je rosuvastatin podáván současně s některými léčivými přípravky, které mohou zvýšit plazmatické koncentrace rosuvastatinu v důsledku interakce s těmito transportními proteiny (např. cyklosporin a některé inhibitory proteáz včetně kombinací ritonavir a atazanavir, lopinavir a/nebo tipranavir; viz body 4.4 a 4.5). Pokud je to možné, je třeba zvážit alternativní možnosti léčby a pokud je to nezbytné, zvážit dočasné přerušení léčby rosuvastatinem. V případech, kdy je současná léčba těmito přípravky s rosuvastatinem nevyhnutelná, je nutné pečlivě zvážovat poměr prospěchu a rizika současné léčby a úpravu dávkování rosuvastatinu (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Rosuvastatin je kontraindikován:

- u pacientů s hypersenzitivitou na rosuvastatin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- u pacientů s aktivním onemocněním jater, včetně přetrvávající nevysvětlené zvýšené koncentrace sérových transamináz a při zvýšení transamináz nad trojnásobek horní hranice normy (ULN)
- u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min)

- u pacientů s myopatií
- u pacientů, kteří souběžně užívají kombinaci sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5)
- u pacientů, kteří užívají cyklosporin
- po dobu těhotenství a kojení a u žen ve fertilním věku bez vhodných antikoncepčních opatření.

Dávka 40 mg je kontraindikována u pacientů s predispozicí k myopatii/rhabdomyolýze, např. u pacientů:

- se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min)
 - s hypofunkcí štítné žlázy
 - s osobní nebo rodinnou anamnézou dědičných muskulárních poruch
 - s předcházející anamnézou muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy nebo fibrátů
 - nadměrně požívajících alkohol
 - u kterých může dojít k vzestupu plazmatických hladin
 - asijského původu
 - současně užívajících fibráty
- (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky na ledviny

U pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin ve vyšších dávkách, především 40 mg, byla při vyšetření moči diagnostickými proužky zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu. Nález byl ve většině případů přechodného nebo intermitentního charakteru. Proteinurie nebyla predikcí akutního či progresivního onemocnění ledvin (viz bod 4.8). Během poregistračního sledování byla četnost hlášení nežádoucích renálních účinků vyšší u dávek 40 mg. U pacientů léčených dávkou 40 mg je vhodné zvážit zařazení sledování funkce ledvin do rutinních kontrol.

Účinky na kosterní sval

Při podávání rosuvastatinu ve všech dávkách, zvláště pak v dávkách > 20 mg byly hlášeny nežádoucí účinky na kosterní sval, např. myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýza. Velmi vzácně byl hlášen výskyt rhabdomyolýzy při užívání ezetimibu v kombinaci s inhibitory HMG-CoA reductázy. Není možné vyloučit farmakodynamickou interakci a je třeba opatrnost při současném použití (viz bod 4.5). Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy, je četnost hlášení výskytu rhabdomyolýzy v souvislosti rosuvastatinem v poregistračním sledování vyšší u dávky 40 mg.

Stanovení kreatininkinázy

Kreatininkináza (CK) se nemá stanovovat po fyzické námaze nebo za přítomnosti jiné možné příčiny zvýšení hodnot CK, které mohou zkreslit interpretaci výsledku. Pokud jsou hodnoty CK významně zvýšené před začátkem terapie (>5xULN), je třeba kontrolu opakovat v průběhu 5-7 dní. Jestliže opakovaná kontrola potvrdí CK >5xULN, léčba se nemá zahajovat.

Před léčbou

Rosuvastatin, podobně jako jiné inhibitory HMG-CoA reductázy, je třeba předepisovat s opatrností pacientům s predispozičními faktory k myopatii/rhabdomyolýze, jakými jsou např.:

- Porucha funkce ledvin
- hypofunkce štítné žlázy
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičných svalových poruch
- předcházející anamnéza muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy nebo fibrátů
- nadměrné požívání alkoholu
- věk nad 70 let
- stavy, při kterých může dojít ke zvýšeným plazmatickým hladinám (viz body 4.2, 4.5 a 5.2)
- současně užívání fibrátů.

U těchto pacientů se má zvážit riziko léčby v porovnání s možným přínosem léčby a doporučuje se jejich klinické monitorování. Jestliže jsou hodnoty CK významně zvýšené ($>5xULN$), léčba se nemá zahajovat.

V průběhu léčby

Pacienty je třeba požádat, aby okamžitě hlásili nevysvětlitelné bolesti svalů nebo svalovou slabost a křeče, zvláště pokud jsou spojeny se zvýšenou teplotou a nevolností. U těchto pacientů je třeba stanovit hladinu kreatinkinázy (CK).

Jestliže dojde k výraznému vzestupu hladiny kreatinkinázy ($>5xULN$), anebo jsou svalové příznaky závažné, případně působí problémy během dne (i když jsou hodnoty CK $\leq 5xULN$), je třeba léčbu přerušit. Po vymizení příznaků a úpravě hodnot CK je třeba zvážit opětovné zahájení léčby rosuvastatinem nebo alternativním inhibitorem HMG-CoA reduktázy v nejnižší dávce a důkladně pacienta sledovat. U asymptomatických pacientů není potřeba pravidelně sledovat hodnoty CK. V průběhu léčby nebo po přerušení léčby statiny, včetně rosuvastatinu, byla zaznamenána velmi vzácná hlášení imunologicky zprostředkované nekrotizující myopatie klinicky charakterizované slabostí proximální části svalů a zvýšenou hodnotou sérové kreatinkinázy, která přetrvává i po přerušení léčby statiny.

V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie (viz bod 4.8). Přípravek Rosuvastatin Teva Pharma musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

V klinickém hodnocení přípravku na malém počtu pacientů nebylo v kombinaci rosuvastatinu s jinou léčbou prokázáno zesílení nežádoucích účinků na kosterní sval. U pacientů, kteří užívali jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy spolu s deriváty kyseliny fibrové včetně gemfibrozilu, s cyklosporinem, kyselinou nikotinovou, azolovými antibiotiky, inhibitory proteáz a makrolidovými antibiotiky však byl pozorován zvýšený výskyt myozitidy a myopatií. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, jestliže se podává současně s některými inhibitory HMG-CoA reduktázy. Proto se nedoporučuje kombinace rosuvastatinu a gemfibrozilu. Přínos další úpravy hladin lipidů současným podáváním rosuvastatinu a fibrátů nebo niacinu by měl převýšit potenciální riziko těchto kombinací. Dávka 40 mg je kontraindikovaná při současném užívání fibrátů. (Viz body 4.5 a 4.8).

Kyselina fusidová

Rosuvastatin se nesmí podávat souběžně se systémově působícími přípravky s obsahem kyseliny fusidové nebo do 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých se systémové podávání kyseliny fusidové považuje za nezbytné, má být léčba statiny přerušena po celou dobu trvání léčby kyselinou fusidovou. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně některých fatálních případů) u pacientů užívajících kombinaci kyseliny fusidové a statinů (viz bod 4.5). Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů. Terapie statiny může být znovu zahájena sedm dní po podání poslední dávky kyseliny fusidové. Ve výjimečných případech, kdy je potřebné dlouhodobé systémové použití kyseliny fusidové, např. k léčbě závažných infekcí, je třeba zvážit případ od případu současné podávání rosuvastatinu a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Rosuvastatin se nesmí podávat pacientům s akutním závažným onemocněním s podezřením na myopatii a pacientům v akutním závažném stavu, který může predisponovat ke vzniku renální nedostatečnosti v důsledku rhabdomyolýzy (např. sepse, hypotenze, velké chirurgické zákroky, trauma, závažné metabolické, endokrinní a elektrolytové poruchy nebo nekontrolované křeče).

Závažné kožní nežádoucí účinky

U rosuvastatinu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8). Při předepisování mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky

naznačující výskyt této reakce, je nutné podávání rosuvastatinu okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

Pokud se u pacienta při užívání rosuvastatinu rozvinula závažná reakce jako SJS nebo DRESS, nesmí se u tohoto pacienta léčba rosuvastatinem již nikdy znovu zahajovat.

Účinky na játra

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy je třeba věnovat při podávání rosuvastatinu zvýšenou pozornost pacientům, kteří konzumují nadměrné množství alkoholu nebo mají v anamnéze onemocnění jater.

Před začátkem léčby a tři měsíce po jejím nasazení se doporučuje provést jaterní testy. Léčba rosuvastatinem se má přerušit nebo dávkování snížit, pokud hladina sérových transamináz přesáhne trojnásobek normální hodnoty. Četnost hlášení výskytu závažných jaterních nežádoucích účinků (většinou zvýšené hladiny jaterních transamináz) v peregistračním sledování byla vyšší u dávek 40 mg.

U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypothyroidismem nebo nefrotickým syndromem, je třeba před započítím léčby rosuvastatinem vyléčit základní onemocnění.

Rasa

Výsledky farmakologických studií ukazují zvýšenou systémovou expozici u asijské populace ve srovnání s příslušníky bílé (kavkazské) rasy (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Inhibitory proteáz

U subjektů, kterým byl podáván rosuvastatin současně s inhibitory proteáz v kombinaci s ritonavirem, byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu. Při zahájení léčby a úpravě dávky rosuvastatinu je třeba u pacientů léčených inhibitory proteáz vždy zvážit jak prospěch léčby rosuvastatinem na snížení hladiny lipidů u HIV pacientů, kterým jsou podávány inhibitory proteáz, tak riziko zvýšených plazmatických koncentrací rosuvastatinu. Současné užívání s některými inhibitory proteáz se nedoporučuje, pokud nedojde k úpravě dávky rosuvastatinu (viz body 4.2 a 4.5).

Intersticiální onemocnění plic

V souvislosti s některými statiny, zvláště při dlouhodobém použití, byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění (viz bod 4.8). Může se projevovat jako dyspnoe, neproduktivní kašel a obecné zhoršení zdraví (únava, úbytek hmotnosti a horečka). V případě podezření na rozvoj intersticiálního plicního onemocnění, je třeba léčbu statiny přerušit.

Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s rizikem vzniku diabetu, mohou vyvolat hyperglykemii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad prospěchem léčby statiny - redukcí kardiovaskulárního rizika a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Rizikové pacienti (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Ve studii JUPITER byla hlášena celková frekvence výskytu diabetu mellitu 2,8% u pacientů léčených rosuvastatinem a 2,3% u pacientů léčených placebem, většinou u pacientů majících hodnoty glykémie nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l.

Pediatrická populace

Zhodnocení linearity růstu (výšky), hmotnosti, BMI (indexu tělesné hmotnosti) a sekundárních znaků pohlavního dospívání podle Tannera u pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let, kteří užívali rosuvastatin, je omezeno na období 2 roků. Po 2 rocích léčby nebyl zjištěn vliv na růst, hmotnost, BMI nebo pohlavní dospívání (viz bod 5.1).

V klinické studii u dětí a dospívajících, kterým byl podáván rosuvastatin po dobu 52 týdnů, bylo ve srovnání s klinickými studiemi u dospělých častěji pozorováno zvýšení hodnot CK > 10x ULN a svalové symptomy po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě (viz bod 4.8).

Pomocné látky

Laktosa

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv současně podávaných léčivých přípravků na rosuvastatin

Inhibitory transportních proteinů: Rosuvastatin je substrátem pro některé transportní proteiny včetně hepatální absorpčního proteinu OATP1B1 a efluxního transportéru BCRP. Současné podávání rosuvastatinu s léčivými přípravky, které inhibují tyto transportní proteiny, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím a zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.2, 4.4 a 4.5 Tabulka 1).

Cyklosporin. Současné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu vedlo k sedminásobnému zvýšení plazmatických koncentrací rosuvastatinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz Tabulka 1). Rosuvastatin je kontraindikován u pacientů současně léčených cyklosporinem (viz bod 4.3). Současné podávání nemělo vliv na plazmatické koncentrace cyklosporinu.

Inhibitory proteáz: Současné užívání rosuvastatinu a inhibitoru proteáz může značně zvýšit expozici rosuvastatinu, i když je přesný mechanismus interakce neznámý (viz Tabulka 1). Například ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky bylo současné užívání 10 mg rosuvastatinu a kombinačního přípravku dvou inhibitorů proteáz (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) spojeno se 3násobným, resp. 7násobným zvýšením AUC rosuvastatinu, resp. C_{max} . Současné podávání rosuvastatinu a některých inhibitorů proteáz je možné pouze po pečlivém zvážení úpravy dávky rosuvastatinu na základě očekávaného zvýšení expozice rosuvastatinu (viz body 4.2, 4.4 a 4.5 Tabulka 1).

Gemfibrozil a další přípravky na snížení lipidů: Současné podávání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo ke zdvojnásobení hodnot C_{max} a AUC rosuvastatinu (viz bod 4.4).

Na základě údajů získaných ze specifických interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná farmakokinetická interakce s fenofibrátem, avšak mohou nastat farmakodynamické interakce. Gemfibrozil, fenofibrát, další fibráty a dávky niacinu (kyseliny nikotinové), které snižují hladinu lipidů ($\geq 1\text{g/den}$), zvyšují riziko myopatie při podávání současně s inhibitorem HMG-CoA reduktázy pravděpodobně proto, že mohou vyvolat myopatii, i když se podávají samostatně. Dávka 40 mg je kontraindikována při současném užívání fibrátu (viz bod 4.3 a 4.4). Počáteční dávka u těchto pacientů má být 5 mg.

Ezetimib: Současné užívání rosuvastatinu 10 mg a ezetimibu 10 mg vedlo k 1,2násobnému zvýšení AUC rosuvastatinu u pacientů s hypercholesterolemií (Tabulka 1). Farmakodynamické interakce, vyjádřené jako nežádoucí účinky, mezi rosuvastatinem a ezetimibem nemohou být vyloučeny (viz bod 4.4).

Antacida: Současné podávání rosuvastatinu a suspenze antacid s obsahem hydroxidu hlinitého a hydroxidu hořečnatého vedlo k poklesu plazmatických koncentrací rosuvastatinu asi o 50 %. Tento vliv byl menší, pokud se antacidum podalo 2 hodiny po podání rosuvastatinu. Klinický význam této interakce se nezkoumal.

Erythromycin: Současné podávání rosuvastatinu a erythromycinu vedlo ke 20% zmenšení AUC_(0-t) a 30% snížení hodnoty C_{max} rosuvastatinu. Příčinou této interakce může být zvýšení motility střeva vyvolané erythromycinem.

Tikagrelor: Tikagrelor může ovlivnit renální vylučování rosuvastatinu, což zvyšuje riziko akumulace rosuvastatinu. Ačkoli přesný mechanismus účinku není znám, v některých případech vedlo souběžné užívání tikagreloru a rosuvastatinu ke snížení funkce ledvin, zvýšení hladiny CPK a rhabdomyolýze.

Enzymy cytochromu P450: Výsledky studií *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že rosuvastatin není ani inhibítorem, ani induktorem isoenzymů cytochromu P450. Kromě toho je rosuvastatin slabým substrátem pro tyto isoenzymy. Z tohoto důvodu se interakce na podkladě metabolismu zprostředkovaného cytochromem P450 neočekávají. Mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce.

Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu (viz též Tabulka 1)

Pokud je nutné současně podávat rosuvastatin s jinými léčivými přípravky známými, že zvyšují expozici rosuvastatinu, dávkování rosuvastatinu musí být upraveno. V případě, že je očekávané zvýšení expozice rosuvastatinu (AUC) přibližně 2násobné a vyšší, podává se úvodní dávka rosuvastatinu 5 mg. Maximální denní dávka rosuvastatinu se upraví tak, aby očekávaná expozice rosuvastatinu nepřekročila expozici při podávání rosuvastatinu 40 mg podávaného bez interagujících léčivých přípravků, např. rosuvastatin 20 mg s gemfibrozilem (1,9násobné zvýšení) a rosuvastatin 10 mg v kombinaci s ritonavirem/atazanavirem (3,1násobné zvýšení).

Pokud léčivý přípravek zvyšuje AUC rosuvastatinu méně než 2násobně, není nutné upravovat úvodní dávku, avšak je třeba opatrnosti při zvýšení dávky rosuvastatinu nad 20 mg.

Tabulka 1. Vliv současně podávaných léčivých přípravků na expozici rosuvastatinu (AUC; v pořadí snižující se velikosti) z publikovaných klinických studií

2násobné nebo více než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) OD po dobu 15 dnů	10 mg, jednorázově	7,4násobný ↑
cyklosporin 75 mg BID až 200 mg BID, 6 měsíců	10 mg OD, 10 dnů	7,1násobný ↑
darolutamid 600 mg BID, 5 dnů	5 mg, jednorázově	5,2násobný ↑
regorafenib 160 mg OD, 14 dnů	5 mg, jednorázově	3,8násobný ↑
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dnů	10 mg, jednorázově	3,1 násobný ↑

velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jednorázově	2,7násobný ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dnů	5 mg, jednorázově	2,6násobný ↑
teriflunomid	Není dostupný	2,5násobný ↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dnů	10 mg, jednorázově	2,3násobný ↑
glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dnů	5 mg OD, 7 days	2,2násobný ↑
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dnů	20 mg OD, 7 dnů	2,1násobný ↑
kapmatinib 400 mg BID	10 mg, jednorázově	2,1násobný ↑
klopidogrel 300 mg iniciační dávka, pokračovací dávka 75 mg za 24 hodin	20 mg, jednorázově	2násobný ↑
fostamatinib 100 mg 2x denně	20 mg, jednorázově	2,0násobný ↑
fabuxostat 120 mg OD	10 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	1,9násobný ↑

Méně než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu

Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
eltrombopag 75 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,6násobný ↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dnů	10 mg OD, 7 dnů	1,5násobný ↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑
dronedaron 400 mg BID	není známo	1,4násobný ↑
itakonazol 200 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑**
ezetimib 10 mg OD, 14 dnů	10 mg, OD, 14 dnů	1,2násobný ↑**

Snížení AUC rosuvastatinu

Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
erythromycin 500 mg QID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	20% ↓
baikalin 50 mg TID, 14 dnů	20 mg, jednorázově	47% ↓

*Údaje uvedené jako x-násobná změna představují poměr mezi souběžným podáváním a samotným rosuvastatinem. Údaje uvedené jako % změna představují % rozdíl vzhledem k samotnému rosuvastatinu. Zvýšení je uvedeno jako “↑”, snížení jako “↓”.

**Bylo provedeno několik interakčních studií s různými dávkami rosuvastatinu, tabulka ukazuje nejvýznamnější poměr.

AUC = plocha pod křivkou; OD = jednou denně; BID = dvakrát denně; TID = třikrát denně; QID = čtyřikrát denně

Následující léčivé přípravky/jejich kombinace neměli klinicky významný vliv na AUC rosuvastatinu při souběžném podávání:

aleglitazar 0,3 mg po dobu 7 dnů; fenofibrát 67 mg TID po dobu 7 dnů; flukonazol 200 mg OD po dobu 11 dnů; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID po dobu 8 dnů; ketokonazol 200 mg BID po dobu 7 dnů; rifampicin 450 mg OD po dobu 7 dnů; silymarin 140 mg TID po dobu 5 dnů.

Vliv rosuvastatinu na současně podávané léčivé přípravky

Antagonisté vitamínu K: Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy může zahájení léčby přípravkem či zvýšení dávky rosuvastatinu u pacientů současně léčených antagonisty vitamínu K (např. warfarin nebo jiná kumarinová antikoagulantia) vést ke zvýšení protrombinového času (INR). Přerušování léčby přípravkem nebo snížení dávky může vést ke snížení INR. Za těchto okolností je vhodné monitorování INR.

Perorální kontraceptiva/substituční hormonální léčba: Současné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvýšení AUC ethinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení hladin v plazmě je třeba brát v úvahu při určení dávek perorálního kontraceptiva. U pacientek užívajících současně rosuvastatin a substituční hormonální léčbu nejsou dostupné farmakokinetické údaje, proto se nedá vyloučit, že může dojít k podobnému efektu. Tato kombinace se však podávala velkému počtu žen v klinických studiích a byla dobře tolerována.

Jiné léčivé přípravky:

Digoxin: Na základě údajů získaných z interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná interakce s digoxinem.

Kyselina fusidová: Interakční studie s rosuvastatinem a kyselinou fusidovou nebyly provedeny. Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika úmrtí).

Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba rosuvastatinem. **Viz také bod 4.4.**

Pediatriká populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých. Rozsah interakcí u pediatriké populace není znám.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Rosuvastatin je kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení.

Ženy ve fertilitním věku musí používat vhodné antikoncepční metody.

Vzhledem k tomu, že cholesterol a jiné látky biosyntézy cholesterolu jsou nenahraditelné pro vývoj plodu, potenciální riziko inhibice HMG-CoA reduktázy převažuje nad výhodami léčby v průběhu těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly omezený vliv na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pokud

pacientka otěhotní v průběhu užívání tohoto přípravku, je nutné podávání přípravku okamžitě přerušit.

Rosuvastatin se vylučuje do mateřského mléka potkanů. Neexistují údaje o vylučování rosuvastatinu do mateřského mléka u lidí (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Podle farmakodynamických vlastností přípravku se nepředpokládá, že by rosuvastatin ovlivňoval tyto schopnosti. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se po dobu léčby může objevit závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované u rosuvastatinu jsou obecně mírné a přechodné. V kontrolovaných klinických studiích léčbu přerušilo pro nežádoucí účinky méně než 4 % pacientů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Na základě údajů z klinických studií a rozsáhlého poregistračního sledování uvádí následující tabulka přehled nežádoucích účinků rosuvastatinu. Nežádoucí účinky uvedeny níže jsou rozděleny dle frekvence výskytu a třídy orgánového systému.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je vyjádřena následovně: časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2. Nežádoucí účinky na základě údajů z klinických studií a poregistračního sledování

Třída orgánového systému	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>			Trombocytopenie		
<i>Poruchy imunitního systému</i>			Reakce přecitlivělosti včetně angioedému		
<i>Endokrinní poruchy</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psychiatrické poruchy</i>					Deprese
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolesti hlavy, závratě			Polyneuropatie, ztráta paměti	Periferní neuropatie, poruchy spánku (včetně insomnie a nočních můr), myasthenia gravis
<i>Poruchy oka</i>					Oční forma myastenie

<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>					Kašel, dušnost
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Zácpa, nauzea, bolesti břicha		Pankreatitida		Průjem
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>			Zvýšené jaterní transaminázy	Žloutenka, hepatitida	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Pruritis, vyrážka, urtikárie			Stevens-Johnsonův syndrom, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Myalgie		Myopatie (včetně myositidy), rhabdomyolýza, lupus-like syndrom, ruptura svalu	Artralgie	Poruchy šlach, někdy komplikované rupturou, imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>				Hematurie	
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>				Gynekomastie	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Astenie				Edémy
¹ Frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti a absenci rizikových faktorů (glukóza nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI>30kg/m ² , zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze v anamnéze).					

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy závisí výskyt nežádoucích účinků na dávce přípravku.

Účinky na ledviny: U pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin, byla při vyšetření moči pomocí diagnostických proužků zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu. Změna z negativního nálezu, resp. stopového množství bílkoviny na ++ či více křížků v určitém časovém období léčby byla pozorována u méně než 1 % pacientů, kterým bylo podáváno 10 mg a 20 mg rosuvastatinu, a u přibližně 3 % pacientů, kterým bylo podáváno 40 mg. Při podávání dávky 20 mg byl zjištěn malý vzestup proteinurie (z negativního nálezu, resp. stopového množství na +). V průběhu pokračující léčby došlo ve většině případů ke spontánnímu snížení, resp. vymizení proteinurie.

Výsledky klinických studií a peregistračního sledování neukázaly příčinnou souvislost mezi proteinurií a akutním nebo progresivním onemocněním ledvin.

U pacientů, kteří užívali rosuvastatin, se vyskytla hematurie. Podle výsledků klinických studií je její výskyt nízký.

Účinky na kosterní sval: Při podávání rosuvastatinu byly ve všech dávkách, zvláště pak při dávkách > 20 mg pozorovány nežádoucí účinky na kosterní sval, jako myalgie, myopatie (včetně myozitidy) a vzácně rhabdomyolýza s nebo bez doprovodného selhání ledvin.

U pacientů užívajících rosuvastatin byl pozorován na dávce závislý vzestup kreatinkinázy (CK). Ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný. Pokud se hladiny CK zvýší (> 5 x ULN), léčbu je třeba přerušit (viz bod 4.4).

Účinky na játra: Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy byl u malého počtu pacientů užívajících rosuvastatin pozorován na dávce závislý vzestup hladin transamináz. Ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v souvislosti s podáváním některých statinů:

- Sexuální dysfunkce
- Výjimečně případy intersticiálního onemocnění plic především při dlouhodobé terapii (viz bod 4.4)

Četnost hlášení případů rhabdomyolýzy, závažných ledvinových a jaterních nežádoucích účinků (většinou zvýšené hladiny jaterních transamináz) je vyšší při dávce 40 mg rosuvastatinu.

Pediatrická populace

V klinické studii u dětí a dospívajících trvající 52 týdnů, bylo ve srovnání s klinickými studiemi u dospělých častěji pozorováno zvýšení hodnot CK > 10xULN a svalové symptomy po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě (viz bod. 4.4). V ostatních ohledech byl bezpečnostní profil rosuvastatinu u dětí a dospívajících podobný jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Neexistuje žádná specifická léčba předávkování. Pokud dojde k předávkování, léčebná opatření by

měla být symptomatická a podle potřeby podpůrná. Je nutné sledovat funkce jater a hladinu kreatinkinázy (CK). Hemodialýza pravděpodobně nemá význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory HMG-CoA reduktázy
ATC kód: C10A A07

Mechanismus účinku

Rosuvastatin je selektivní a kompetitivní inhibitor HMG-CoA reduktázy, enzymu, který limituje rychlost konverze 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzymu A na mevalonát, prekurzor cholesterolu. Primárním místem účinku rosuvastatinu jsou játra, cílový orgán pro snižování hladiny cholesterolu.

Rosuvastatin zvyšuje počet LDL receptorů na povrchu jaterních buněk, čímž zvyšuje vychytávání a degradaci LDL a inhibuje syntézu lipoproteinů o nízké hustotě (VLDL) v játrech. Tím snižuje celkový počet VLDL a LDL částic.

Farmakodynamické účinky

Rosuvastatin snižuje zvýšenou koncentraci LDL-cholesterolu, celkového cholesterolu, triglyceridů a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Snižuje také hladiny ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (viz Tabulka 3). Rosuvastatin snižuje poměr LDL-C/HDL-C, celkový C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a ApoB/ApoA-I.

Tabulka 3: Na dávce závislá odpověď pacientů s primární hypercholesterolemií (typ IIa a IIb) (Upravená průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty).

Dávka	N	LDL-C	Celkový-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Terapeutická odpověď se projeví v průběhu jednoho týdne od počátku léčby a 90 % maximální odpovědi je dosaženo během 2 týdnů.

Maximální odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 4 týdnů a udržuje se dále.

Klinická účinnost a bezpečnost

Rosuvastatin je účinný u dospělých pacientů s hypercholesterolemií doprovázenou hypertriglyceridemií i bez hypertriglyceridemie, bez ohledu na rasu, pohlaví, věk a zvláštní skupiny pacientů, např. diabetici a pacienti s familiární hypercholesterolemií.

Souhrnné výsledky fáze III klinického hodnocení prokázaly, že rosuvastatin je účinný v léčbě většiny pacientů s hypercholesterolemií typu IIa a IIb (průměrné výchozí hodnoty LDL-C přibližně 4,8 mmol/l) na cílové hodnoty podle "guidelines" Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS, 1998); asi 80% pacientů léčených dávkou 10 mg dosáhlo cílové hodnoty LDL-C podle EAS (< 3 mmol/l).

Ve velké studii s pacienty s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie byl rosuvastatin podáván celkem 435 pacientům v dávkách 20 mg až 80 mg v rámci titrace vhodné dávky. Všechny dávky vykazovaly příznivý vliv na lipidové spektrum a léčbu s ohledem na její cíle. Po titraci dávky na 40 mg (12 týdnů léčby) se hladina LDL-C snížila o 53%. Třicet tři procent pacientů dosáhlo směrné hodnoty EAS pro hladinu LDL C (< 3 mmol/l).

V rámci titrace vhodné dávky přípravku v otevřené studii byla hodnocena odpověď 42 pacientů (včetně 8 pediatrických pacientů) s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie na rosuvastatin 20 mg až 40 mg. Ve zkoumané populaci se průměrná hladina LDL-C snížila o 22 %.

V klinických studiích s omezeným počtem pacientů, bylo prokázáno, že rosuvastatin v kombinaci s fenofibrátem má aditivní účinek na snižování hladiny triglyceridů a v kombinaci s niacinem na zvyšování hladiny HDL-C (viz bod 4.4).

V multicentrické, dvojitě slepé, placebem kontrolované, klinické studii (METEOR) bylo zařazeno celkem 984 pacientů ve věku od 45 do 70 let s nízkým rizikem ischemické choroby srdeční (definováno jako riziko < 10 % v následujících 10 letech podle Framinghamské studie), průměrnou hodnotou LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl) a subklinickými známkami aterosklerózy (měřením tloušťky intima-media karotidy – CIMT). Pacienti byli randomizováni do ramene s rosuvastatinem v dávce 40 mg jednou denně nebo ramene s placebem a sledováni po dobu 2 roků. Rosuvastatin významně zpomaloval riziko progresu maximální hodnoty CIMT ve 12 místech karotidy ve srovnání s placebem o -0,0145 mm/rok (95% interval spolehlivosti - 0,0196; - 0,0093; p < 0,0001). Změna oproti výchozí hodnotě byla -0,0014 mm/rok (- 0,12 %/rok, nevýznamný rozdíl) pro rosuvastatin oproti progresi +0,0131 mm/rok (1,12 %/rok, p<0,0001) pro placebo. Nebyla zjištěna přímá korelace mezi snížením CIMT a snížením rizika kardiovaskulárních příhod. Studovaná populace ve studii METEOR byla charakterizována nízkým rizikem ischemické choroby srdeční a nepředstavuje tak reprezentativní populaci pro léčbu rosuvastatinem v dávce 40 mg. Dávka 40 mg by měla být předepisována pouze pacientům s těžkou hypercholesterolemií a vysokým kardiovaskulárním rizikem (viz bod 4.2).

Vliv rosuvastatinu na výskyt závažných kardiovaskulárních příhod na podkladě aterosklerózy byl hodnocen u 17 802 mužů (≥ 50 let) a žen (≥ 60 let) ve studii „Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER).“

Účastníci studie byli náhodně randomizováni do skupiny, které bylo podáváno placebo (n = 8901), nebo rosuvastatin 20 mg denně (n = 8901) a byli sledováni po průměrnou dobu 2 let.

Koncentrace LDL-cholesterolu se snížila o 45 % (p < 0,001) ve skupině s rosuvastatinem ve srovnání s placebem.

V následné analýze vysoce rizikových podskupin pacientů s bazálním rizikovým skóre podle Framinghamské studie > 20 % (1558 pacientů) byl významně snížen cílový kombinovaný parametr kardiovaskulární smrti, mrtvice a infarktu myokardu (p = 0,028) ve skupině s rosuvastatinem ve srovnání s placebem. Absolutní snížení rizika četnosti příhod na 1000 pacientů roků dosáhlo 8,8. Celková mortalita se v této vysoce rizikové skupině nezměnila (p = 0,193). V

následné analýze vysoce rizikových podskupin pacientů s bazálním rizikovým skóre podle SCORE studie $\geq 5\%$ (9302 pacientů) (extrapolováno, aby byli zahrnuti i jedinci starší než 65 let) došlo k významnému snížení kombinovaného cílového parametru kardiovaskulární smrti, mrtvice a infarktu myokardu ($p = 0,0003$) ve skupině s rosuvastatinem ve srovnání s placebem. Absolutní snížení rizika četnosti příhod bylo 5,1 na 1000 pacientů roků. Celková mortalita se v této vysoce rizikové skupině nezměnila ($p = 0,076$).

Ve studii JUPITER bylo celkem 6,6 % pacientů ve skupině užívající rosuvastatin a 6,2 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo, kteří přerušili léčbu v důsledku projevů nežádoucích příhod. Nejčastějšími nežádoucími příhodami, které vedly k přerušení léčby, byly: myalgie (0,3 % rosuvastatin; 0,2 % placebo), bolest břicha (0,03 % rosuvastatin; 0,02 % placebo) a vyrážka (0,02 % rosuvastatin; 0,03 % placebo). Nejčastějšími nežádoucími příhodami s frekvencí vyšší než u placeba byly: infekce močových cest (8,7 % rosuvastatin; 8,6 % placebo), nazofaryngitida (7,6 % rosuvastatin; 7,2 % placebo), bolest zad (7,6 % rosuvastatin; 6,9 % placebo) a myalgie (7,6 % rosuvastatin; 6,6 % placebo).

Pediatrická populace

Ve dvojitě zaslepené randomizované multicentrické placebem kontrolované 12týdenní studii (n=176, 97 chlapců a 79 dívek) následované 40týdenní (n=173, 96 chlapců a 77 dívek) otevřenou fází studie s titrací dávky rosuvastatinu byl podáván rosuvastatin v dávkách 5, 10 nebo 20 mg denně nebo placebo dětem ve věku 10 až 17 let (stádium podle Tannera II-V, dívky alespoň 1 rok po první menstruaci) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií po dobu 12 týdnů a poté byl všem dětem podáván rosuvastatin po dobu 40 týdnů. Při vstupu do studie bylo přibližně 30% pacientů ve věku 10 až 13 let a přibližně 17% ve stádiu II, 18% ve stádiu III, 40% ve stádiu IV a 25% ve stádiu V podle Tannera.

LDL-C se snížil o 38,3%, 44,6%, resp 50,0% ve skupině, které byl podáván rosuvastatin 5, 10 resp. 20 mg, ve srovnání s 0,7% ve skupině užívající placebo.

Na konci 40týdenní otevřené fáze studie s titrací dávky na cílovou hodnotu LDL-C až do maximální dávky 20 mg jednou denně dosáhlo 70 pacientů ze 173 (40,5%) cílové hodnoty LDL-C nižší než 2,8 mmol/l.

Po 52 týdnech studijní léčby nebyl pozorován vliv na růst, hmotnost, BMI nebo pohlavní dospívání (viz bod 4.4). Tato klinická studie (n=176) nebyla vhodná ke srovnání vzácných nežádoucích příhod.

Rosuvastatin byl též studován ve 2leté otevřené studii s titrací dávky na cílovou hodnotu u 198 dětí s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku od 6 do 17 let (88 chlapců a 110 dívek, stádium podle Tannera < II-V). Úvodní dávka u všech pacientů byla 5 mg rosuvastatinu jednou denně. U pacientů ve věku od 6 do 9 let (n=64) mohla být dávka titrována na maximální dávku 10 mg jednou denně a u pacientů ve věku od 10 do 17 let (n=134) na maximální dávku 20 mg jednou denně.

Průměrné procentuální snížení LDL-C stanovené metodou nejmenších čtverců ve srovnání s výchozí hodnotou bylo - 43% (výchozí hodnota: 236 mg/dl, 24. měsíc: 133 mg/dl). Ve věkové skupině 6 až < 10 let bylo průměrné procentuální snížení LDL-C stanovené metodou nejmenších čtverců oproti výchozí hodnotě LDL-C -43% (výchozí hodnota: 234 mg/dl, 24. měsíc: 124 mg/dl), ve věkové skupině 10 až < 14 let -45% (výchozí hodnota: 234 mg/dl, 24. měsíc: 124 mg/dl) a ve věkové skupině 14 až < 18 let -35% (výchozí hodnota: 241 mg/dl, 24. měsíc: 153 mg/dl).

Podávání rosuvastatinu v dávkách 5 mg, 10 mg a 20 mg vedlo též ke statisticky významným průměrným změnám ve srovnání s výchozími hodnotami následujících sekundárních parametrů lipidů a lipoproteinů: HDL-C, celkového cholesterolu, nonHDL-C, LDL-C/HDL-C, celkový cholesterol/HDL-C, TG/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Všechny tyto změny byly ve smyslu zlepšené odpovědi lipidů a přetrvávaly po celé 2 roky.

Po 24 měsících léčby nebyl zjištěn vliv na růst, tělesnou hmotnost, BMI nebo pohlavní dospívání (viz bod 4.4).

Rosuvastatin v dávce 20 mg jednou denně vs. placebo byl studován v randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované multicentrické klinické studii v křížovém uspořádání u 14 dětí a dospívajících (ve věku od 6 do 17 let) s homozygotní familiární hypercholesterolemií. Studie zahrnovala aktivní 4týdenní vstupní fázi na dietě, v průběhu které byl pacientům podáván rosuvastatin 10 mg, zkříženou fázi, která zahrnovala 6týdenní léčbu rosuvastatinem 20 mg s předchozí či následnou 6týdenní léčbou placebem, a 12týdenní udržovací fázi, v průběhu které byli všichni pacienti léčeni rosuvastatinem 20 mg. Pacienti, kteří byli zařazeni do studie a užívali ezetimib nebo používali aferézu, pokračovali v této léčbě v průběhu celé studie.

Po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg vs. placebo bylo pozorováno statisticky významné ($p = 0,005$) snížení LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl nebo 2,2 mmol/l). Bylo pozorováno statisticky významné snížení celkového cholesterolu (20,1 %, $p = 0,003$), nonHDL-C (22,9 %, $p = 0,003$) a apoB (17,1 %, $p = 0,024$) a též snížení TG, LDL-C/HDL-C, celkového cholesterolu/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a apoB/apoA-1 po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg vs. placebo. Snížení LDL-C po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg následujících po 6 týdnech podávání placebo bylo trvalé po dobu 12 týdnů.

U jednoho pacienta nastalo další snížení LDL-C (8,0 %), celkového cholesterolu (6,7 %) a nonHDL-C (7,4 %) po 6 týdnech léčby po titraci na dávku 40 mg rosuvastatinu.

Během prodloužené otevřené fáze studie bylo u 9 z těchto pacientů léčených 20 mg rosuvastatinu po dobu až 90 týdnů snížení LDL-C udržováno v rozmezí -12,1 % až -21,3 %.

U 7 hodnotitelných dětí a dospívajících (ve věku od 8 do 17 let) s homozygotní familiární hypercholesterolemií v otevřené studii titrace dávky (viz výše) bylo procentuální snížení LDL-C (o 21 %), celkového cholesterolu (o 19,2 %) a non-HDL-C (o 21,0 %) po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg ve srovnání s výchozí hodnotou konzistentní s výše uvedenou studií u dětí a dospívajících s homozygotní familiární hypercholesterolemií.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s rosuvastatinem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě homozygotní familiární hypercholesterolemie, primární smíšené dyslipidemie a v prevenci kardiovaskulárních příhod (viz bod 4.2 pro informaci o použití v pediatrii).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: Maximální plasmatické koncentrace rosuvastatinu po perorálním podání je dosaženo za 5 hodin. Absolutní biologická dostupnost je asi 20 %.

Distribuce: Rosuvastatin se do značné míry vychytává v játrech, primárním místě biosyntézy cholesterolu a clearance LDL-C. Distribuční objem cholesterolu je asi 134 l. Přibližně 90 % rosuvastatinu se váže na plasmatické bílkoviny, především albumin.

Biotransformace: Rosuvastatin je částečně metabolizován (asi 10 %). Studie *in vitro* zaměřené na metabolismus s použitím lidských hepatocytů ukazují, že rosuvastatin je slabým substrátem pro cytochrom P450. Hlavním zúčastněným isoenzymem je CYP2C9, v menší míře 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavní identifikované metabolity jsou N-desmetylm metabolit a lakton. N-desmetylm metabolit je přibližně o 50 % méně účinný ve srovnání s rosuvastatinem, lakton je považován za klinicky neúčinný. Inhibici HMG-CoA reduktázy v cirkulaci lze z více než 90 % vysvětlit aktivitou rosuvastatinu.

Eliminace: Přibližně 90 % rosuvastatinu se vyloučí v nezměněné formě stolicí (ve formě absorbovaného a neabsorbovaného léčiva) a zbytek močí. Přibližně 5 % se vylučuje v nezměněné

formě močí. Poločas eliminace je asi 19 hodin. Poločas eliminace se nemění s rostoucí dávkou přípravku. Geometrický průměr hodnoty plazmatické clearance je přibližně 50 l/hod (koeficient variability 21,7 %). Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy zahrnuje hepatální absorpce rosuvastatinu membránový přenašeč OATP-C. Tento přenašeč je důležitý pro jaterní eliminaci rosuvastatinu.

Linearita: Systémová expozice rosuvastatinu se zvyšuje v závislosti na dávce. Po podání opakovaných denních dávek nebyly pozorovány změny ve farmakokinetických parametrech.

Zvláštní skupiny pacientů:

Věk a pohlaví: Věk a pohlaví nemají klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku rosuvastatinu u dospělých. Expozice dětí a adolescentů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií je podobná nebo menší než expozice dospělých pacientů s dyslipidemií (viz „Pediatrická populace“ níže).

Rasa: Farmakokinetické studie ukázaly přibližně dvojnásobné zvýšení střední hodnoty AUC a C_{max} u asijského etnika (Japonci, Číňané, Filipínci, Vietnamci a Korejci) ve srovnání s kavkazským etnikem. Indové mají přibližně 1,3násobné zvýšení střední hodnoty AUC a C_{max} . Populační farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice mezi kavkazským a černým etnikem.

Porucha funkce ledvin: V klinickém hodnocení u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin bylo zjištěno, že mírná až středně závažná renální insuficience neměla vliv na plazmatické koncentrace rosuvastatinu nebo N-desmetylmetabolitu. U pacientů s těžkou renální insuficiencí ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) byl zjištěn trojnásobný vzestup plazmatických koncentrací rosuvastatinu a devítinásobný vzestup koncentrací N-desmetylmetabolitu ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Plazmatické koncentrace rosuvastatinu v rovnovážném stavu u jedinců na hemodialýze byly přibližně o 50 % vyšší v porovnání se zdravými dobrovolníky.

Porucha funkce jater: Ve studii u pacientů s různým stupněm jaterního poškození nebyla prokázána zvýšená expozice rosuvastatinu u jedinců s Child-Pughovým skóre 7 a méně. U dvou jedinců s Child-Pughovým skóre 8 a 9 byla systémová expozice rosuvastatinu nejméně dvojnásobná ve srovnání s jedinci s nižším skóre. Nejsou žádné zkušenosti u pacientů s Child-Pughovým skóre vyšším než 9.

Genetický polymorfismus: Přeměny inhibitorů HMG-CoA reduktázy, včetně rosuvastatinu, zahrnují OATP1B1 a BCRP transportní proteiny. U pacientů s SLCO1B1 (OATP1B1) a/nebo ABCG2 (BCRP) genetickým polymorfismem existuje riziko zvýšené expozice rosuvastatinu. Individuální polymorfismus SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA je spojen s vyšší expozicí (AUC) rosuvastatinu ve srovnání s genotypy SLCO1B1 c.521TT nebo ABCG2 c.421CC. Tato specifická genotypizace není součástí běžné klinické praxe. Pokud je však známo, že pacient patří k těmto polymorfním typům, doporučuje se podávat nižší denní dávku rosuvastatinu.

Pediatrická populace: Dvě farmakokinetické studie s rosuvastatinem (podávaným v tabletách) u pediatrické populace s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku 10 až 17 nebo 6 až 17 let (celkem 214 pacientů) prokázaly, že expozice pediatrických pacientů se zdá být srovnatelná s expozicí dospělých pacientů nebo je menší než expozice dospělých pacientů. Expozice rosuvastatinu byla predikovatelná s ohledem na dávku a čas po dobu 2 roků.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje nenasvědčují žádnému zvláštnímu nebezpečí pro člověka na základě bezpečnostních farmakologických studií, studií na genotoxicitu a karcinogenní potenciál. Specifické testy na účinky na hERG nebyly hodnoceny. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale pozorované u zvířat při expozici podobné jako u lidí zahrnují: histopatologické změny

jater ve studiích na toxicitu po opakovaném podání u myši, potkanů a v menší míře na žlučník u psů, ale nikoliv u opic, pravděpodobně v důsledku farmakologického působení rosuvastatinu. U opic a psů byla ve vyšších dávkách pozorována testikulární toxicita. Reprodukční toxicita byla pozorována u potkanů, doprovázená nižším počtem vrhů, nižší hmotností vrhů a sníženým přežíváním mláďat. Tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici samic dávkám, které několikanásobně převyšovaly úroveň terapeutické expozice u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mikrokrytalická celulóza
monohydrát laktosy
krospovidon (typ B)
hyprolóza
hydrogenuhličitan sodný
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

monohydrát laktosy
hypromelosa 2910/6
oxid titaničitý (E171)
triacetin
červený oxid železitý (E172) v tabletech Rosuvastatin Teva Pharma 10 mg a 20 mg

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Balení v blistrech

3 roky.

Balení v HDPE lahvičkách

3 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky: 6 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Pro blistrové balení:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Pro HDPE lahvičky:

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC//Al blistry a PVC/PVdC/Al blistry:

7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tablet

HDPE lahvičky s PP šroubovacím uzávěrem obsahující vysoušedlo (silikagel):

28, 30, 100 tablet

HDPE lahvičky s PP šroubovacím uzávěrem /PP dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem a samostatnou nádobkou obsahující vysoušedlo (silikagel): 28, 30, 100 tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharma B.V., Swensweg 5, Haarlem 2031 GA, Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Rosuvastatin Teva Pharma 10 mg: 31/688/11-C

Rosuvastatin Teva Pharma 20 mg: 31/689/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26.10.2011

Datum posledního prodloužení registrace: 2.7.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 11. 2023