

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rosuvastatin Viatrix 10 mg potahované tablety

Rosuvastatin Viatrix 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg rosuvastatinu (jako vápenatá sůl rosuvastatinu).

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg rosuvastatinu (jako vápenatá sůl rosuvastatinu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Laktóza:

Jedna 10mg potahovaná tableta obsahuje 25,84 mg laktózy.

Jedna 20mg potahovaná tableta obsahuje 51,68 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Rosuvastatin Viatrix 10 mg:

Růžové, kulaté, bikonvexní, potahované tablety o průměru 5,55 mm s vyraženým „M“ na jedné straně a „RS1“ na straně druhé.

Rosuvastatin Viatrix 20 mg:

Růžové, kulaté, bikonvexní, potahované tablety o průměru 7,14 mm s vyraženým „M“ na jedné straně a „RS2“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypercholesterolemie

Dospělí, dospívající a děti ve věku 6 let a starší 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 nefarmakologickou léčbu (tělesnou aktivitu, snížení hmotnosti) není uspokojivá.

Dospělí, dospívající a děti ve věku 6 let a starší s homozygotní familiární hypercholesterolemií jako doplněk diety nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou (např. LDL aferézou), nebo v případech kdy se tyto způsoby léčby nedoporučují.

Prevence kardiovaskulárních příhod

Prevence závažných kardiovaskulárních příhod u pacientů, u nichž se předpokládá vysoké riziko první kardiovaskulární příhody (viz bod 5.1), jako doplněk k nápravě jiných rizikových faktorů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Před zahájením léčby přípravkem Rosuvastatin Viatris 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 doporučeními pro léčbu.

Přípravek Rosuvastatin Viatris lze podávat kdykoliv v průběhu dne, s jídlem nebo nalačno.

Přípravek Rosuvastatin Viatris v síle 5 mg není v ČR registrován, na trhu jsou k dispozici jiné přípravky s obsahem rosuvastatinu v síle 5 mg.

Léčba hypercholesterolemie

Doporučená počáteční dávka je 5 nebo 10 mg jednou denně u pacientů, kteří ještě statiny neužívali a u pacientů, kteří přecházejí z jiného inhibitoru HMG-CoA reduktázy. Počáteční dávka se má zvolit také na základě hladiny cholesterolu u pacienta a budoucího rizika kardiovaskulárních chorob a rizika možných nežádoucích účinků (viz dále). 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 titrace dávky až na 40 mg v úvahu pouze u pacientů s těžkou hypercholesterolemií s vysokým kardiovaskulárním rizikem (zejména familiární hypercholesterolemií), u kterých nebylo při podávání dávky 20 mg dosaženo léčebného cíle a u kterých budou prováděny další rutinní kontroly (viz bod 4.4). Doporučuje se dohled specialisty v případě, že se přechází na dávku 40 mg.

Prevence kardiovaskulárních příhod

Ve studii hodnotící snižování rizik kardiovaskulárních příhod byla použita dávka 20 mg denně (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Přípravek smějí u dětí používat pouze specialisté.

Děti a dospívající ve věku 6 až 17 let (Tannerův stupeň <II-V)

Heterozygotní familiární hypercholesterolemie

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

- U dětí od 6 do 9 let s heterozygotní familiární hypercholesterolemií je obvyklá dávka 5-10 mg perorálně jednou denně. Bezpečnost a účinnost u dávky vyšší než 10 mg nebyla u této populace studována.
- U dětí od 10 do 17 let s heterozygotní familiární hypercholesterolemií je obvyklá dávka 5-20 mg

perorálně jednou denně. Bezpečnost a účinnost u dávky vyšší než 20 mg nebyla u této populace studována.

Titraci je nutno provádět podle individuální odpovědi a snášenlivosti pediatrických pacientů, jak je doporučeno v doporučeních pro léčbu pediatrických pacientů (viz bod 4.4).

Děti a dospívající musí být před zahájením léčby rosuvastatinem na standardní cholesterol snižující dietě; v té je nutno během léčby rosuvastatinem pokračovat.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

U dětí ve věku 6 až 17 let s homozygotní familiární hypercholesterolemií je doporučená maximální dávka 20 mg jednou denně.

Doporučená počáteční dávka je 5 mg až 10 mg jednou denně, v závislosti na věku, 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.

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

40mg tableta není pro použití u pediatrických pacientů vhodná.

Děti mladší 6 let

Bezpečnost a účinnost u dětí mladších než 6 let nebyla u této populace studována. Proto se přípravek Rosuvastatin Viatrix u dětí mladších 6 let nedoporučuje.

Použití u starších pacientů

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

Dávkování u pacientů s renální insuficiencí

U pacientů s mírným nebo středně těžkým poškozením ledvin není třeba upravovat dávkování. U pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je doporučená počáteční dávka 5 mg. Dávka 40 mg je u pacientů se středně závažným poškozením ledvin kontraindikována. U pacientů s těžkým poškozením ledvin je podávání přípravku Rosuvastatin Viatrix kontraindikováno pro všechny dávky (viz bod 4.3 a 5.2).

Dávkování u pacientů s hepatální insuficiencí

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). Zkušenosti s podáváním rosuvastatinu pacientům s Child-Pughovým skóre nad 9 nejsou dostupné. Rosuvastatin Viatrix 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). Doporučená počáteční dávka u pacientů asijského původu je 5 mg. Dávka 40 mg je kontraindikována u těchto pacientů kontraindikována.

Genetické polymorfismy

Jsou známé specifické typy genetických polymorfismů, které mohou vést ke zvýšení expozice rosuvastatinu (viz bod 5.2). U pacientů, u kterých je známo, že mají takové specifické typy polymorfismů, se doporučuje podávat nižší denní dávku rosuvastatinu.

Dávkování u pacientů s predispozicí k myopatii

Doporučovaná počáteční dávka u pacientů s predispozicí k myopatii je 5 mg (viz bod 4.4).

Dávka 40 mg je u některých z těchto pacientů kontraindikována (viz bod 4.3).

Souběžná léčba

Rosuvastatin je substrát různých transportních proteinů (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rhabdomyolýzy) se zvyšuje, když je rosuvastatin podáván současně s některými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace rosuvastatinu v důsledku interakce s těmito transportními proteiny (např. cyklosporinem a některými inhibitory proteázy včetně kombinací ritonaviru s atazanavirem, lopinavirem, a/nebo tipranavirem, viz body 4.4 a 4.5). Pokud je to možné, má být zvážena léčba jinými přípravky, a, pokud je to nutné, zvážit dočasné ukončení léčby rosuvastatinem. V situacích, kdy je současné podávání těchto léčivých přípravků s rosuvastatinem nezbytné, je nutné pečlivě zvážit úpravu dávkování rosuvastatinu a poměr přínosu a rizika současné léčby (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Rosuvastatin Viatris 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
- u pacientů se závažným poškozením 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 současně cyklosporin
- po dobu těhotenství a kojení a u žen ve fertilním věku bez přiměřených kontracepčních opatření.

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

- se středně závažným poškozením 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 reduktázy nebo fibrátů
- nadměrně požívajících alkohol
- u kterých může dojít k vzestupu plazmatických hladin kreatinkinázy (CK)
- asijského původu
- souběžně užívajících fibráty. (viz bod 4.4, 4.5 a 5.2).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní 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 charakteru a nevedl k akutnímu či progresivnímu onemocnění ledvin (viz bod 4.8). Během peregistračního sledování byla četnost hlášení nežádoucích 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 nad 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 reduktázy. Není možné vyloučit farmakodynamickou interakci a je třeba opatrnost při souběžném použití (viz bod 4.5). Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je četnost hlášení výskytu rhabdomyolýzy v souvislosti s rosuvastatinem v peregistračním sledování vyšší u dávky 40 mg.

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 Viatris musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

Stanovení kreatinkinázy

Kreatinkináza (CK) se nemá stanovovat po fyzické námaze nebo za přítomnosti jiné možné příčiny zvýšení hodnot CK, která může zkreslit výsledek. Pokud jsou hodnoty CK významně zvýšené ($>5xULN$), 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 reduktázy, je třeba předepisovat s opatrností pacientům s predispozicí k myopatii/rhabdomyolýze. Takové predisponující faktory zahrnují:

- poškození ledvin
- hypofunkci štítné žlázy
- osobní nebo rodinnou anamnézu dědičných svalových poruch
- předcházející anamnézu muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy nebo fibrátů
- nadměrné požívání alkoholu
- věk nad 70 let
- stavy, při kterých může dojít k zvýšeným plazmatickým hladinám CK (viz body 4.2, 4.5 a 5.2)
- souběžné 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. Jestliže dojde k výraznému vzestupu hladiny kreatinkinázy ($>5xULN$), anebo jsou svalové

příznaky závažné, případně působí problémy během dne (i když jsou hodnoty CK $\leq 5 \times \text{ULN}$), je třeba léčbu přípravkem Rosuvastatin Viatris přerušit. Po úpravě hodnot CK je možné zvážit opětovné zahájení léčby přípravkem Rosuvastatin Viatris, nebo alternativním inhibitorem HMG-CoA reduktázy v nejnižší dávce a důkladně pacienta sledovat. U asymptomatických pacientů není potřeba pravidelně sledovat hodnoty CK.

Byly hlášeny velmi vzácné případy imunologicky zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu nebo po ukončení léčby statiny, včetně rosuvastatinu. IMNM je klinicky charakterizována proximální svalovou slabostí a zvýšením hladin sérové kreatinkinázy, které přetrvávají navzdory přerušení léčby statiny.

V klinickém hodnocení přípravku na malém počtu pacientů nebylo v kombinaci 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 byl pozorován zvýšený výskyt myositidy a myopatií. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, jestliže se podává souběžně s některými inhibitory HMG-CoA reduktázy. Proto se nedoporučuje kombinace přípravku Rosuvastatin Viatris a gemfibrozilu. Přínos další úpravy hladin lipidů souběžným podáváním přípravku Rosuvastatin Viatris a fibrátů nebo niacinu by měl převýšit potenciální riziko těchto kombinací. Dávka 40 mg je kontraindikovaná při souběžném užívání fibrátů (viz bod 4.5 a 4.8).

Kombinace rosuvastatinu a kyseliny fusidové se nedoporučuje. Objevily se zprávy o rhabdomyolýze (včetně některých fatálních případů), u pacientů užívajících tuto kombinaci (viz bod 4.5). Rosuvastatin Viatris se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících současně kyselinu fusidovou a statiny (viz bod 4.5) Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů. Léčbu statinem je možné znovu zahájit 7 dní po poslední dávce kyseliny fusidové. Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit současné podávání statinu a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Rosuvastatin Viatris se nemá 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 a 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. 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 přípravku Rosuvastatin Viatris okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

Pokud se u pacienta při užívání přípravku Rosuvastatin Viatris rozvinula závažná reakce jako SJS nebo DRESS, nesmí se u tohoto pacienta léčba přípravkem Rosuvastatin Viatris již nikdy znovu zahajovat.

Účinky na játra

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je třeba věnovat při léčbě rosuvastatinem zvýšenou pozornost u pacientů, kteří konzumují nadměrné množství alkoholu nebo mají v anamnéze onemocnění jater.

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

U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypothyreoidismem, popř. nefrotickým syndromem, je třeba před započítím léčby přípravkem Rosuvastatin Viatrix léčit 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 pacientů užívajících rosuvastatin současně s různými inhibitory proteázy v kombinaci s ritonavirem byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu. Je třeba zvážit prospěšnost snižování hladiny lipidů pomocí rosuvastatinu u pacientů s HIV léčených inhibitory proteázy a potenciálu pro zvýšení plazmatické koncentrace rosuvastatinu při zahájení a zvyšování dávky rosuvastatinu u pacientů léčených inhibitory proteázy. Současné užívání s některými inhibitory proteázy se bez současné úpravy dávky rosuvastatinu nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.5).

Intersticiální plicní onemocnění

Ve výjimečných případech byly u některých statinů hlášeny případy intersticiální plicní nemoci, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.8). Příznaky mohou zahrnovat dušnost, neproduktivní kašel a zhoršení celkového zdravotního stavu (únavu, ztrátu tělesné hmotnosti a horečku). Pokud u pacienta existuje podezření na intersticiální plicní onemocnění, je nutno léčbu statinem přerušit.

Diabetes mellitus

Některé údaje 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. Pacienti se zvýšeným rizikem pro vznik diabetu (glukóza nalačno 5,6 - 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 hlášená 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

Hodnocení linearity růstu (výšky), hmotnosti, BMI (indexu tělesné hmotnosti) a sekundárních znaků pohlavního dospívání podle Tanneru u pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let, kteří užívali rosuvastatin, je omezeno na období 2 let. Po 2 letech 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 > 10 ULN a svalové symptomy po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě (viz bod. 4.8).

Pomocné látky

Přípravek Rosuvastatin Viatris obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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 hepatálního absorpčního proteinu OATP1B1 a efluxního transportéru BCRP. Současné podávání rosuvastatinu s léčivými přípravky, které jsou inhibitory těchto transportních proteinů, může vést ke zvýšení plasmatické koncentrace rosuvastatinu a zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.2, 4.4 a 4.5 Tabulka 1).

Cyklosporin

Současné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu vedlo v průměru k sedminásobnému zvýšení plasmatických koncentrací rosuvastatinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz Tabulka 1). Rosuvastatin je kontraindikován u pacientů, kteří současně užívají cyklosporin (viz bod 4.3). Současné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu nemělo vliv na plasmatické koncentrace cyklosporinu.

Inhibitory proteáz

I když přesný mechanismus působení není znám, může současné podávání inhibitorů proteáz výrazně zvýšit expozici rosuvastatinu (viz Tabulka 1). Například ve farmakokinetické studii vedlo současné podání 10 mg rosuvastatinu a kombinovaného přípravku dvou inhibitorů proteázy (300 mg atazanavir/ritonavir 100 mg) u zdravých dobrovolníků k přibližně trojnásobnému nárůstu AUC a sedminásobnému nárůstu C_{max} rosuvastatinu v rovnovážném stavu. Současné užívání rosuvastatinu a některých kombinací inhibitorů proteáz je možné po pečlivém zvážení úpravy dávkování rosuvastatinu s ohledem na očekávaný nárůst expozice rosuvastatinu (viz body 4.2, 4.4, 4.5 a Tabulka 1).

Gemfibrozil a další hypolipidemika

Současné podávání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo ke dvojnásobnému zvýšení C_{max} a AUC rosuvastatinu (viz bod 4.4).

Na základě údajů získaných z interakčních studií nelze očekávat žádné relevantní farmakokinetické interakce s fenofibrátem, nicméně mohou nastat farmakodynamické interakce. Gemfibrozil, fenofibrát, další fibráty a hypolipidemické dávky niacinu (kyseliny nikotinové) (≥ 1 g/den), zvyšují riziko myopatie při současném podávání s inhibitory HMG-CoA reductázy pravděpodobně proto, že mohou vést k myopatii i při samostatném podání. Dávka 40 mg je kontraindikována při současném užívání fibrátů (viz bod 4.3 a 4.4). Tito pacienti mají také začít s dávkou 5 mg.

Ezetimib

Současné užívání 10 mg rosuvastatinu a 10 mg ezetimibu vedlo k 1,2násobnému zvýšení AUC rosuvastatinu u pacientů s hypercholesterolemií (Tabulka 1). Farmakodynamické interakce mezi

rosuvastatinem a ezetimibem, pokud jde o nežádoucí účinky, však 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 k 20% poklesu AUC (0-t) a 30% snížení hodnoty C_{max} rosuvastatinu. Příčinou této interakce může být zvýšení motility střeva vyvolané erythromycinem.

Enzymy cytochromu P450

Výsledky studií *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že rosuvastatin není ani inhibitorem, ani induktorem isoenzymů cytochromu P450. Kromě toho je rosuvastatin slabým substrátem pro tyto isoenzymy. Lékové interakce v souvislosti s metabolismem zprostředkovaným cytochromem P450 se proto neočekávají. Mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce.

Tikagrelor

Tikagrelor může ovlivnit renální vylučování rosuvastatinu, čímž se zvyšuje riziko akumulace rosuvastatinu. Ačkoli přesný mechanismus není znám, v některých případech vedlo současné užívání tikagreloru a rosuvastatinu ke snížení renálních funkcí, zvýšení hladiny CPK a rhabdomyolýze.

Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu (viz také Tabulka 1)

Pokud je nutné současné podávání přípravku Rosuvastatin Viatri s jinými léčivými přípravky, které zvyšují expozici rosuvastatinu, má dojít k úpravě dávkování Rosuvastatinu Viatri. Léčba má začínat dávkou 5 mg jednou denně, pokud je očekávané zvýšení expozice (AUC) rosuvastatinu přibližně 2násobné nebo vyšší. Maximální denní dávku přípravku Rosuvastatin Viatri je nutno upravit tak, aby očekávaná expozice rosuvastatinu nebyla vyšší než teoretická expozice při léčbě dávkou 40 mg Rosuvastatinu Viatri denně bez současného podávání interagujících léčivých přípravků, například 20 mg Rosuvastatinu Viatri denně při současné léčbě gemfibrozilem (1,9násobné zvýšení), a dávka 10 mg Rosuvastatinu Viatri denně při současné léčbě kombinací ritonavir/atazanavir (3,1-násobné zvýšení expozice).

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

Tabulka 1. Vliv současně podávaných léčivých přípravků na expozici rosuvastatinu (AUC v sestupném pořadí významnosti) na základě publikovaných klinických studií

2násobné nebo více než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu		
Dávka interagujícího léčivého přípravku	Dávka rosuvastatinu	Změna AUC rosuvastatinu*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) 1x denně po dobu 15 dnů	10 mg, jednorázově	7,4násobný ↑

Cyclosporin 75 mg 2x denně až 200 mg 2x denně, 6 měsíců	10 mg 1x denně, 10 dní	7,1násobný ↑
Darolutamid 600 mg 2x denně, 5 dnů	5 mg, jednorázově	5,2násobný ↑
Regorafenib 160 mg 1x denně, 14 dní	5 mg, jednorázově	3,8násobný ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně, 8 dní	10 mg, jednorázově	3,1násobný ↑
Velpatasvir 100 mg 1x denně	10 mg, jednorázově	2,7násobný ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 15 mg/ritonavir 100 mg 1x denně/dasabuvir 400 mg 2x denně, 14 dní	5 mg, jednorázově	2,6násobný ↑
Teriflunomid	Není k dispozici	2,5násobný ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1x denně, 11 dní	10 mg, jednorázově	2,3násobný ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1x denně, 7 dní	5 mg 1x denně, 7 dní	2,2násobný ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2x denně, 17 dní	20 mg 1x denně, 7 dní	2,1násobný ↑
Kapmatinib 400 mg BID	10 mg, jednorázově	2,1násobný ↑
Klopidogrel 300 mg iniciální dávka, následovaná 75 mg po 24 hodinách	20 mg, jednorázově	2násobný ↑
Fostamatinib 100 mg dvakrát denně	20 mg, jednorázově	2,0násobný ↑
Febuxostat 120 mg OD	10 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
Gemfibrozil 600 mg 2x denně, 7 dní	80 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
Méně než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu		
Dávka interagujícího léčivého přípravku	Dávka rosuvastatinu	Změna AUC rosuvastatinu*
Eltrombopag 75 mg 1x denně, 5 dní	10 mg, jednorázově	1,6násobný ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2x denně, 7 dní	10 mg 1x denně, 7 dní	1,5násobný ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2x denně, 11 dní	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑
Dronedaron 400 mg 2x denně	Není k dispozici	1,4násobný ↑
Itrakonazol 200 mg 1x denně, 5 dní	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑**
Ezetimib 10 mg 1x denně, 14 dní	10 mg, 1x denně, 14 dní	1,2násobný ↑**
Snížení AUC rosuvastatinu		
Dávka interagujícího léčivého přípravku	Dávka rosuvastatinu	Změna AUC rosuvastatinu*
Erythromycin 500 mg 4x denně, 7 dní	80 mg, jednorázově	20% ↓
Baikalin 50 mg 3x denně, 14 dní	20 mg, jednorázově	47% ↓

* Údaje uvedené jako x-násobné změny představují jednoduchý poměr mezi podáváním rosuvastatinu s jiným přípravkem a jeho podáváním samostatně. Údaje uvedené jako % reprezentují procentuální změnu rozdílu v porovnání s podáváním samotného rosuvastatinu.

Nárůst je označen "↑", snížení "↓".

**Bylo provedeno několik interakčních studií, a to s různými dávkami rosuvastatinu. Tabulka ukazuje nejvýznamnější poměr.

AUC = plocha pod křivkou.

Následující léčivé přípravky/jejich kombinace nemají klinicky významný vliv na AUC rosuvastatinu při souběžném podávání: alectinib 0,3 mg po dobu 7 dnů; fenofibrát 67 mg 3x denně po dobu 7 dnů; flukonazol 200 mg 1x denně po dobu 11 dnů; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2x denně po dobu

8 dnů; ketokonazol 200 mg 2x denně po dobu 7 dnů; rifampicin 450 mg 1x denně po dobu 7 dnů; silymarin 140 mg 3x denně po dobu 5 dnů.

Vliv rosuvastatinu na současně podávané léčivé přípravky

Antagonisté vitamínu K

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy může zahájení léčby či zvýšení dávky rosuvastatinu u pacientů současně léčených antagonisty vitamínu K (např. warfarin nebo jiné kumarinové antikoagulanty) vést ke zvýšení protrombinového času (INR). Přerušování léčby rosuvastatinem nebo snížení dávky může vést ke snížení INR. Za těchto okolností je vhodná odpovídající kontrola INR.

Perorální kontraceptiva/substituční hormonální léčba (HRT)

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

Jiná léčiva

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Rosuvastatin Viatrix je kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení.

Ženy ve fertilním 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 reductázy 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.

U laboratorních potkanů se rosuvastatin vylučuje do mateřského mléka. 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 Rosuvastatin Viatrix na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Podle farmakodynamických vlastností přípravku se nepředpokládá, že by Rosuvastatin Viatrix 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 obvykle mírné a přechodné. V kontrolovaných klinických studiích léčbu přerušilo pro nežádoucí účinky méně než 4 % pacientů léčených rosuvastatinem.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Na základě údajů z klinických studií a rozsáhlých post-marketingových zkušeností uvádí následující tabulka profil nežádoucích účinků rosuvastatinu. Nežádoucí účinky uvedené níže jsou klasifikovány podle frekvence výskytu a třídy orgánových systémů (SOC).

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 odhadnout).

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

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			trombocytopenie		
Poruchy imunitního systému			reakce přecitlivělosti včetně angioedému		
Endokrinní poruchy	diabetes mellitus ¹				
Psychiatrické poruchy					deprese
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, závratě			polyneuropatie, ztráta paměti	periferní neuropatie, poruchy spánku (včetně nespavosti a nočních můr), myasthenia gravis
Poruchy oka					oční forma myastenie
Respirační, hrudní a					kašel, dušnost

mediastinální poruchy					
Gastrointestinální poruchy	zácpa, nauzea, bolesti břicha		pankreatitida		průjem
Poruchy jater a žlučových cest			vzestup jaterních enzymů	žloutenka hepatitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		pruritus, vyrážka a kopřivka			Stevensův-Johnsonův syndrom, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	myalgie		myopatie (včetně myozitidy), rhabdomyolýza, lupus-like syndrom, ruptura svalu	artralgie	imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie, poruchy šlach někdy komplikované rupturou šlachu
Poruchy ledvin a močových cest				hematurie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu				gynekomastie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	astenie				edém

¹ Frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti a absenci rizikových faktorů (glukóza nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI $> 30\text{kg/m}^2$, zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze v anamnéze).

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy výskyt nežádoucích účinků narůstá se zvyšující se dávkou 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 křížů v určitém časovém období léčby byla pozorována v méně než 1 % pacientů, kteří byli léčeni 10 mg, resp. 20 mg, a u přibližně 3 % pacientů, kteří byli léčeni 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 poklesu, 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 při všech dávkách, zvláště pak při dávkách >20 mg pozorovány nežádoucí účinky na kosterní sval, tj. 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), je třeba léčbu 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 u některých statinů: Sexuální dysfunkce.

Výjimečné případy intersticiální plicní nemoci, zvláště při dlouhodobé léčbě (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.

Pediatrická populace: V klinické studii u dětí a dospívajících trvající 52 týdnů, bylo ve srovnání s dospělými častěji pozorováno zvýšení hodnot CK > 10xULN a rozvoj svalových projevů 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. 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 biosyntézy cholesterolu. Primárním místem účinku rosuvastatinu jsou játra, cílový orgán v regulaci hladiny cholesterolu.

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

Farmakodynamické účinky

Rosuvastatin Viatrix snižuje zvýšenou koncentraci LDL-C, celkového cholesterolu, triglyceridů a zvyšuje hladinu HDL-C. Snižuje také hladiny ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (viz Tabulka 1). Rosuvastatin Viatrix 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 odpověď je obvykle dosažena 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 u zvláštních skupin pacientů, např. diabetiků a pacientů 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 okolo 4,8 mmol/l) na cílové hodnoty podle doporučení 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 byl 435 pacientům s heterozygotní familiární hypercholesterolemií podáván rosuvastatin v dávkách od 20 mg do 80 mg titračním způsobem. Všechny dávky ukázaly příznivý vliv na lipidové parametry a vedly k dosažení terapeutických cílů. Po titraci dávky na 40 mg (12 týdnů léčby) se hladina LDL-C snížila o 53%. Třicet tři procenta (33%) pacientů dosáhlo hladin dle doporučení EAS pro LDL-cholesterol (<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 hypercholesterolemii 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 s rosuvastatinem v dávce 40 mg jednou denně nebo 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 minus 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 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 ve studii „Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)“ hodnocen u 17 802 mužů (≥ 50 let) a žen (≥ 60 let).

Účastníci studie byli náhodně randomizováni do skupiny, které bylo podáváno placebo ($n = 8901$), nebo rosuvastatin 20 mg denně ($n = 8901$) a byli sledováni v průměru 2 roky.

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

V následné analýze vysoce rizikových podskupin pacientů s bazálním rizikovým skóre podle Framinghamské studie > 20 % (1558 pacientů) bylo významně sníženo kombinované kritérium hodnocení kardiovaskulární smrti, mrtvice a infarktu myokardu ($p = 0,028$) ve skupině s rosuvastatinem ve srovnání s placebem. Absolutní snížení rizika četnosti příhod na 1000 pacientoroků dosáhlo hodnoty 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 Framinghamské studie ≥ 5 % (9302 pacientů) (extrapolováno, aby byli zahrnuti i jedinci starší než 65 let) došlo k významnému snížení kombinovaného kritéria hodnocení 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 pacientoroků. 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 ve skupině užívající placebo, kteří přerušili léčbu v důsledku projevů nežádoucí příhody. 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), bolesti zad (7,6 % rosuvastatin; 6,9 % placebo) a myalgie (7,6 % rosuvastatin; 6,6 % placebo).

Pediatrická populace

Ve dvojitě slepé 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 dávce 5, 10 nebo 20 mg denně nebo placebo dětem ve věku 10 až 17 let (Tannerův stupeň II až 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 zařazení do studie bylo přibližně 30 % pacientů ve věku 10 až 13 let a přibližně 17 %, 18 %, 40 % resp. 25 % ve stádiu II, III, IV resp. V podle Tannera.

LDL-C se snížil o 38,3 %, 44,6 %, respektive 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 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 léčby hodnoceným přípravkem nebyl pozorován vliv na růst, hmotnost, BMI nebo pohlavní dospívání (viz bod 4.4). Tato klinická studie (n = 176) není vhodná ke srovnání ohledně vzácných nežádoucích příhod.

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

Po 24 měsících léčby rosuvastatinem bylo průměrné procentuální snížení výchozí hodnoty LDL-C -43% (výchozí hodnoty: 236 mg/dl, měsíc 24: 133 mg/dl). Průměrné procentuální snížení výchozí hodnoty LDL-C bylo ve věkové skupině 6 až < 10 let - 43% (výchozí hodnoty: 234 mg/dl, po 24 měsících: 124 mg/dl), ve věkové skupině 10 až < 14 let - 45% (výchozí hodnoty: 234 mg/dl, po 24 měsících: 124 mg / dl), a ve věkové skupině 14 až < 18 let - 35 % 35% (výchozí hodnoty: 241 mg/dl, po 24 měsících: 153 mg / dl).

Podávání rosuvastatinu v dávkách 5 mg, 10 mg a 20 mg vedlo také ke statisticky významným průměrným změnám ve srovnání s výchozími hodnotami následující sekundárních lipidů a lipoproteinů: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C / HDL-C, TC / HDL C, TG / HDL-C, non-HDL C / HDL-C, ApoB, ApoB / ApoA-1. Tyto změny představovaly vždy zlepšenou lipidovou odpověď a přetrvávaly po dobu 2 let.

Žádný vliv na růst, hmotnost, BMI nebo pohlavní dospívání nebyl po 24 měsících léčby zjištěn (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 fází, 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 placeba 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 snížení LDL-C (o 21 %), celkového cholesterolu (o 19,2 %) a non-HDL-C (o 21,0 %) po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg po dobu 6 týdnů ve srovnání s výchozí hodnotou a snížení bylo konzistentní s výše uvedenou studií u dětí a dospívajících s homozygotní familiární hypercholesterolemií.

Evropská léková agentura rozhodla o zproštění povinnosti předkládat výsledky studií s rosuvastatinem ve všech podskupinách pediatrické populace při léčbě homozygotní familiární hypercholesterolemie, primární kombinované (smíšené) dyslipidemie a v prevenci kardiovaskulárních příhod (viz bod 4.2 „Pediatrická populace“).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální plazmatické 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 metabolismu LDL-C. Distribuční objem rosuvastatinu je asi 134 l. Přibližně 90 % rosuvastatinu se váže na plazmatické 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 cirkulující HMG-CoA reductázy 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 reductázy 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 farmakoterapeutických parametrech.

Zvláštní populace

Věk a pohlaví

Věk a pohlaví nemá vliv na farmakokinetiku rosuvastatinu u dospělých. Expozice u dětí a dospívajících s heterozygotní familiární hypercholesterolemií je podobná nebo menší než expozice u dospělých pacientů s dyslipidemií (viz odstavec „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. U pacientů s těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu <30 ml/min) byl zjištěn trojnásobný vzestup plazmatických koncentrací rosuvastatinu a devítinásobný vzestup koncentrací N-desmetylmethylmetabolitu 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.

Genetické polymorfismy

Dispozice inhibitorů HMG-CoA reductázy, včetně rosuvastatinu, zahrnuje OATP1B1 a BCRP transportní proteiny. U pacientů s SLCO1B1 (OATP1B1) a/nebo ABCG2 (BCRP) genetickým polymorfismem existuje riziko zvýšené expozice rosuvastatinu. Jednotlivé polymorfismy SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA jsou spojeny s vyšší expozicí rosuvastatinu (AUC) v porovnání s genotypy SLCO1B1 c.521TT nebo ABCG2 c.421CC. Tento specifický genotyp není běžně v klinické praxi diagnostikován, ale u pacientů, u kterých je známo, že mají tyto polymorfismy, se doporučuje nižší dávka rosuvastatinu.

Pediatrická populace

Dvě farmakokinetické studie s rosuvastatinem (podávaným v tabletách) u pediatrických pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku 10-17 nebo 6-17 let (celkem 214 pacientů) prokázaly, že expozice u pediatrických pacientů se zdá být srovnatelná nebo nižší než u dospělých pacientů. Expozice rosuvastatinu byla předvídatelná, pokud jde o dávku a čas po dobu 2 let.

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 myší, 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, hmotností vrhů a 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 laktózy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospondon
Oxid hořečnatý
Magnesium-stearát
Červený oxid železitý (E172)

Potahová vrstva

Monohydrát laktózy
Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Triacetin
Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

Blistry: 2 roky
HDPE lahvičky: 2 roky. Po otevření spotřebujte do 3 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PA/Al/LDPE vysoušedlo – HDPE//Al blistr.

OPA/Al/PVC/Al blistr

PVC/Aclar/Al blistr

Velikost balení: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 a 98 potahovaných tablet.

HDPE lahvička s PP šroubovacím uzávěrem obsahujícím vysoušedlo.

Velikost balení: 28, 30, 56, 60, 84 a 90 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/A

Rosuvastatin Viatriis 10 mg: 31/106/12-C

Rosuvastatin Viatriis 20 mg: 31/107/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 2. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 7. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 12. 2023