

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rosi 10 mg potahované tablety

Rosi 20 mg potahované tablety

Rosi 40 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rosi 10 mg potahované tablety: Jedna tableta obsahuje rosuvastatinum calcicum 10,40 mg, což odpovídá rosuvastatinum 10 mg;

Rosi 20 mg potahované tablety: Jedna tableta obsahuje rosuvastatinum calcicum 20,80 mg, což odpovídá rosuvastatinum 20 mg;

Rosi 40 mg potahované tablety: Jedna tableta obsahuje rosuvastatinum calcicum 41,6 mg, což odpovídá rosuvastatinum 40 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 10mg potahovaná tableta obsahuje 93,30 mg monohydrátu laktosy; 0,057 mg hlinitého laku červeně allura AC (E 129); 0,0495 mg hlinitého laku oranžové žluti (E 110) a 0,1 mg sójového lecitinu (E 322) (viz bod 4.4).

Jedna 20mg potahovaná tableta obsahuje 186,60 mg monohydrátu laktosy; 0,114 mg hlinitého laku červeně allura AC (E 129); 0,099 mg hlinitého laku oranžové žluti (E 110) a 0,2 mg sójového lecitinu (E 322) (viz bod 4.4).

Jedna 40mg potahovaná tableta obsahuje 181,05 mg monohydrátu laktosy; 0,114 mg hlinitého laku červeně allura AC (E 129); 0,099 mg hlinitého laku oranžové žluti (E 110) a 0,2 mg sójového lecitinu (E 322) (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Rosi 10 mg potahované tablety jsou růžové, kulaté, bikonvexní, potahované tablety o průměru 7,10 mm ($\pm 0,5$ mm) s vytištěným 10 na jedné straně.

Rosi 20 mg potahované tablety jsou růžové, kulaté, bikonvexní, potahované tablety o průměru 9,10 mm ($\pm 0,5$ mm) s vytištěným 20 na jedné straně.

Rosi 40 mg potahované tablety jsou růžové, oválné, bikonvexní, potahované tablety o délce 11,70 mm ($\pm 0,5$ mm) a šířce 7,10 mm ($\pm 0,5$ mm), s vytištěným 40 na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba hypercholesterolemie

Přípravek je určen pro dospělé, dospívající a děti od 10 let věku a starší s primární hypercholesterolémií (typ IIa včetně heterozygotní familiární hypercholesterolemie) nebo smíšenou dyslipidémií (typ IIb), jako doplněk k dietním opatřením v případech, kdy odpověď na dietu a další nefarmakologickou léčbu (např. cvičení, snižování tělesné hmotnosti) není uspokojivá.

Léčba homozygotní familiární hypercholesterolemie jako doplněk diety a jiné hypolipidemické léčby (např. LDL aferéza), nebo samostatně, pokud tyto léčby nejsou vhodné.

Prevence kardiovaskulárních příhod

Prevence závažných kardiovaskulárních příhod u pacientů s vysokým odhadovaným rizikem první kardiovaskulární příhody (viz bod 5.1) a jako doplněk ke korekci jiných rizikových faktorů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Před zahájením léčby musí být pacientovi nastavena standardní cholesterol snižující dieta, která by měla pokračovat i během léčby. Dávkování je individuální v závislosti na terapeutickém cíli a odpovědi pacienta na léčbu v souladu se současnými směrnicemi pro léčbu.

Rosuvastatin lze užívat ve kteroukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla.

Dávkování

Léčba hypercholesterolemie

Doporučená počáteční dávka je 5 nebo 10 mg perorálně jednou denně jak u pacientů, kteří doposud statiny neužívali, tak i u těch, kteří na ni přechází z jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy. Volba počáteční dávky závisí na úrovni hladiny cholesterolu v krvi pacienta, na budoucím kardiovaskulárním riziku a na riziku nežádoucích účinků při léčbě (viz níže). Je-li to nutné, může být dávka upravena přechodem na další dávkovací stupeň, a to po 4 týdnech (viz bod 5.1). Vzhledem ke zvýšenému výskytu nežádoucích účinků u dávek 40 mg ve srovnání s nižšími dávkami (viz bod 4.8) poslední titrace do maximální dávky 40 mg se má provádět pouze u pacientů s těžkou hypercholesterolemií a vysokým kardiovaskulárním rizikem (zejména u těch s familiární hypercholesterolemií), kteří dávkou 20 mg nedosahují požadované úrovně cholesterolu během léčby a u kterých bude prováděno pravidelné monitorování v průběhu pokračování léčby (viz bod 4.4).

V případě, že se přechází na dávku 40 mg, doporučuje se sledování u specialisty.

Prevence kardiovaskulárních příhod

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

Pediatriká populace

Použití u dětí by mělo být vyhrazeno pouze specialistům.

Děti a dospívající ve věku 10 až 17 let (chlapci ve stádiu II dle Tannerovy škály a vyšším a dívky alespoň jeden rok po první menstruaci).

U dětí a dospívajících s heterozygotní familiární hypercholesterolemií je obvyklá počáteční dávka 5 mg denně. Obvyklé dávkování je 5-20 mg perorálně jednou denně. Titrace dávky se má provádět v souladu s individuální odpovědí a snášenlivostí pediatrických pacientů, a to dle doporučení pro léčbu dětí (viz bod 4.4). Před zahájením léčby rosuvastatinem by děti a dospívající měli dodržovat standardní cholesterol snižující dietu; v této dietě se má pokračovat i v průběhu léčby rosuvastatinem. Bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 20 mg nebyly u této populace zkoumané.

Tableta 40 mg není vhodná k použití u pediatrických pacientů.

Děti mladší než 10 let

Zkušenosti s dětmi mladšími 10 let jsou omezeny na malý počet dětí (ve věku 8 až 10 let) s homozygotní familiární hypercholesterolemií.

Z tohoto důvodu se použití rosuvastatinu u dětí mladších 10 let nedoporučuje.

Použití u starších pacientů

Doporučená počáteční dávka u pacientů ve věku nad 70 let je 5 mg (viz bod 4.4). Další úprava dávkování v závislosti na věku pacienta není nutná.

Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje počáteční dávka 5 mg (clearance kreatininu < 60 ml/min).

Dávka 40 mg je kontraindikována u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je použití rosuvastatinu kontraindikováno pro všechny dávky (viz bod 4.3 a bod 5.2.).

Dávkování u pacientů s poruchou funkce jater

U pacientů s Child-Pugh skóre 7 a méně nebylo zaznamenáno žádné zvýšení systémové expozice rosuvastatinu. Toto zvýšení však bylo pozorováno u pacientů s Child-Pugh 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-Pugh skóre vyšším než 9. Rosuvastatin je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater (viz bod 4.3).

Rasa

U pacientů asijského původu je pozorovaná zvýšená systémová expozice (viz bod 4.3, bod 4.4 a bod 5.2). Doporučená počáteční dávka u pacientů asijského původu je 5 mg. U těchto pacientů je kontraindikována dávka 40 mg.

Dávkování u pacientů s predispozicí k myopatii

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

U některých z těchto pacientů je kontraindikována dávka 40 mg (viz bod 4.3).

Tento přípravek není k dispozici v síle 5 mg, ale tato síla může být k dispozici od jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

Způsob podání

Rosuvastatin lze užívat ve kteroukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla.

4.3. Kontraindikace

Přípravek rosuvastatin je kontraindikován:

- u pacientů s přecitlivělostí na léčivou látku, sójový lecithin nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1;
- u pacientů s aktivním onemocněním jater, včetně přetrvávajícího nevysvětleného zvýšení sérových transamináz a při jakémkoliv zvýšení sérových transamináz nad trojnásobek horní hranice normy (ULN);
- u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min);
- u pacientů s myopatií;
- u pacientů užívajících současně cyklosporin;
- po dobu těhotenství a kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodná antikoncepční opatření;

Dávka 40 mg je kontraindikována u pacientů s predispozicí k myopatii/rhabdomyolýze. Tyto faktory jsou:

- středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min);
- hypofunkce štítné žlázy;
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičných svalových poruch;
- předcházející anamnéza muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy nebo fibrátů;
- nadměrně požívání alkoholu;
- stavy, při kterých může dojít ke zvýšení plazmatické hladiny léčiva;
- pacienti asijské rasy;
- souběžná léčba 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 přechodná nebo intermitentní proteinurie, většinou tubulárního původu. Nález byl ve většině případů přechodného charakteru a nevedl k akutnímu či progresivnímu onemocnění ledvin (viz bod 4.8). Během poregistračního sledování byla četnost hlášení závažných renálních příhod vyšší u dávky 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 reduktázy. Není možné vyloučit farmakodynamickou interakci a je třeba opatrnosti 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 poregistračním sledování vyšší u dávky 40 mg.

Měření kreatinkinázy

Kreatinkinázu (CK) nelze měřit po namáhavém cvičení, nebo za přítomnosti jiného důvodu zvýšení hodnot CK, který může bránit interpretaci výsledků. Pokud je na počátku hladina CK významně zvýšená (> 5xULN) musí být proveden potvrzující test v rámci 5-7 dnů. Pokud výsledek opakovaného testu potvrdí CK > 5x ULN, léčba by neměla být zahájena.

Před léčbou

Rosi, podobně jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, je třeba předepisovat s opatrností pacientům s predispozicí k myopatii/rhabdomyolýze, např. pacientům s:

- poruchou funkce ledvin.
- hypofunkcí štítné žlázy.
- osobní nebo rodinnou anamnézou dědičných svalových poruch.
- předcházející anamnézou muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy nebo fibrátů.
- nadměrné požívání alkoholu.
- věk nad 70 let.
- stavy, při kterých může dojít ke zvýšení plazmatických hladin (viz bod 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 ≤ 5xULN), je třeba léčbu přípravkem Rosi přerušit. Po úpravě hodnot CK je třeba zvážit opětovné zahájení léčby přípravkem Rosi, nebo alternativním inhibitorem HMG-CoA reduktázy v nejnižší dávce a pečlivě pacienta sledovat. U asymptomatických pacientů není nutné pravidelně sledovat hladiny CK. Byla zaznamenána velmi vzácná hlášení imunologicky zprostředkované nekrotizující myopatie klinicky charakterizované přetrvávající proximální svalovou slabostí a zvýšenou hodnotou sérové kreatinkinázy v průběhu léčby nebo po přerušení léčby rosuvastatinem. Dodatečné neuromuskulární a serologické testování může být nezbytné. Může být požadována léčba imunosupresivou.

V klinickém hodnocení rosuvastatinu 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 antimykotiky, 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 rosuvastatinu a gemfibrozilu. Přínos další úpravy hladin lipidů souběžným podáváním rosuvastatinu a fibrátů nebo niacinu by měl převýšit potenciální riziko těchto kombinací. Dávka 40 mg je kontraindikovaná při souběžném užívání fibrátů (viz body 4.5 a 4.8).

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

Účinky na játra

Stejně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy, rosuvastatin by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří požívají velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze onemocnění jater. Doporučuje se provést jaterní testy před a 3 měsíce po zahájení léčby. Užívání rosuvastatinu by mělo být ukončeno nebo jeho dávka snížena pokud hladina sérových transamináz převyšuje o více než trojnásobek horní hranici normy. Četnost hlášení výskytu závažných jaterních nežádoucích účinků (většinou zvýšené hladiny jaterních transamináz) je v postmarketingovém sledování vyšší v případech s dávkou 40 mg.

U pacientů se sekundární hypercholesterolémií vyvolanou hypothyreózou nebo nefrotickým syndromem, by se základní onemocnění mělo léčit před zahájením léčby rosuvastatinem.

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).

Proteázové inhibitory

Nedoporučuje se současné podávání s inhibitory proteázy (viz bod 4.5).

Intersticiální plicní nemoc

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 nemoc, je třeba léčbu statinem přerušit.

Diabetes mellitus

Některé důkazy ukazují na to, že skupina statinů zvyšuje hladinu glukosy v krvi a u některých pacientů s vysokým rizikem diabetes mellitus mohou v budoucnosti vyvolávat hyperglykémii, kdy je vhodné zahájit formální antidiabetickou péči. Snížení vaskulárního rizika statiny však převažuje nad tímto rizikem, a proto by nemělo být důvodem k přerušení léčby statiny. Riziková pacienta (hladina glukosy nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšené triglyceridy, hypertenze) by měli být sledováni klinicky i biochemicky podle národních doporučení.

Ve studii JUPITER byla celková frekvence hlášení diabetes mellitus 2,8 % ve skupině s rosuvastatinem a 2,3 % ve skupině s placebem, většinou u pacientů s hladinou glukosy nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l.

Pediatrická populace

Zhodnocení linearitu 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).

Laktóza:

Rosuvastatin obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnou dědičnou poruchou intolerance galaktosy, hereditárním deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy-galaktosy by neměli tento přípravek užívat.

Sójový lecithin (E322)

Tento léčivý přípravek obsahuje sójový lecithin. Jestliže je pacient alergický na burské oříšky nebo na sóju, nesmí užívat tento léčivý přípravek (viz bod 4.3).

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Cyklosporin: Při současném podání rosuvastatinu a cyklosporinu, byly průměrné hodnoty AUC rosuvastatinu v průměru sedmkrát vyšší než ty, které byly pozorovány u zdravých dobrovolníků (viz bod 4.3). Jejich současné podání nemělo vliv na plazmatickou koncentraci cyklosporinu.

Antagonisté vitamínu K: Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy, může vést zahájení léčby rosuvastatinem nebo titrace jeho dávky na vyšší dávku u pacientů, kteří užívají současně antagonisty vitamínu K (například warfarin nebo jiný kumarinový antikoagulant) ke zvýšení INR. Přerušování léčby nebo snížení dávky rosuvastatinu může způsobit snížení INR. Při takových situacích se doporučuje monitorování INR.

Ezetimib: Současné podávání ezetimibu a rosuvastatinu nevedlo ke změně AUC nebo C_{max} u obou přípravků. Nicméně farmakodynamickou interakci mezi rosuvastatinem a ezetimibem, pokud jde o nežádoucí účinky, nelze vyloučit (viz bod 4.4).

Gemfibrozil a další přípravky na snížení hladiny lipidů

Současné podávání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo ke 2násobným hodnotám C_{max} a AUC rosuvastatinu (viz bod 4.4).

Na základě údajů získaných z interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná interakce s fenofibrátem, avšak mohou nastat farmakodynamické interakce. Gemfibrozil, fenofibrát, další fibráty a dávky niacinu (kyseliny nikotinové), které snižují hladinu lipidů (≥ 1 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 rosuvastatinu je kontraindikována při současném užívání fibrátu (viz body 4.3 a 4.4). Počáteční dávka u těchto pacientů má být 5 mg.

Inhibitory proteázy: Ačkoliv přesný mechanismus interakce není znám, může souběžné užívání inhibitorů proteázy dramaticky zvýšit expozici rosuvastatinem. Současné podávání 20 mg rosuvastatinu a kombinovaného přípravku, sestávajícího se ze dvou inhibitorů proteázy (400 mg lopinavir/100 mg ritonavir) bylo během farmakokinetické studie u zdravých dobrovolníků spojeno s přibližně dvojnásobným zvýšením AUC₍₀₋₂₄₎ a pětinasobným zvýšením C_{max} rosuvastatinu v rovnovážném stavu. Proto se užívání rosuvastatinu u pacientů s HIV, užívajících inhibitory proteázy, nedoporučuje (viz bod 4.4).

Antacida: Současné podávání rosuvastatinu a suspenze antacid s obsahem hydroxidu hlinitého a hydroxidu hořečnatého způsobilo snížení plazmatických koncentrací rosuvastatinu asi o 50%. Tento efekt byl zeslaben, když byla antacida podána 2 hodiny po užití rosuvastatinu. Klinický význam této interakce nebyl zkoumán.

Erythromycin

Souběžné 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.

Perorální kontraceptiva/substituční hormonální léčba

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 v klinických studiích a byla dobře tolerována.

Jiné léky: Na základě údajů ze specifických studií vyšetřujících interakce léků, se neočekává klinicky relevantní interakce s digoxinem.

Enzymy cytochromu P450: Výsledky ze studií in vitro a in vivo prokázaly, že rosuvastatin není ani inhibitorem ani induktorem izoenzymů cytochromu P450. Rosuvastatin je navíc slabým substrátem pro tyto izoenzymy. Nebyly zaznamenány žádné klinicky relevantní interakce mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4). Současné podávání itrakonazolu (inhibitor CYP3A4) a rosuvastatinu vedl k 28% zvýšení AUC rosuvastatinu. Tento malý růst není klinicky významný. Z tohoto důvodu se významné interakce z metabolismu mediovaného cytochromem P450 neočekávají.

Tabulka 1

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

| Dávkový režim interagujícího léčiva | Dávkový režim rosuvastatinu | Změna AUC* rosuvastatinu |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| <u>regorafenib 160 mg OD, 14 dnů</u> | <u>5 mg jednorázově</u> | <u>3,8násobný ↑</u> |
| <u>velpatasvir 100 mg OD</u> | <u>10 mg jednorázově</u> | <u>2,7násobný ↑</u> |
| <u>ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dnů</u> | <u>5 mg jednorázově</u> | <u>2,6násobný ↑</u> |
| <u>grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dnů</u> | <u>10 mg jednorázově</u> | <u>2,3násobný ↑</u> |
| <u>glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dnů</u> | <u>5 mg OD, 7 dnů</u> | <u>2,2násobný ↑</u> |

*Údaje uvedené jako x-násobek představují poměr mezi souběžným podáváním a samotným rosuvastatinem. Údaje uvedené jako % změna představují % rozdíl vzhledem k samotnému rosuvastatinu. Zvýšení je uvedeno jako "↑", beze změny jako "↔", snížení jako "↓".

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Rosuvastatin je kontraindikován během těhotenství a kojení.

Těhotenství

Cholesterol a jiné látky biosyntézy cholesterolu jsou nezbytné pro vývoj plodu. Proto, potenciální riziko inhibice HMG-CoA reductázy převažuje nad výhodami léčby během těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly omezený vliv na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pokud pacientka otěhotní v průběhu užívání tohoto přípravku, musí být léčba okamžitě přerušena.

Kojení

Rosuvastatin je vylučován do mléka potkanů. Neexistují žádné údaje o jeho vylučování do mateřského mléka u člověka (viz bod 4.3).

Fertilita

Ženy ve fertilním věku musí používat efektivní kontracepční metody.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie ke stanovení účinků rosuvastatinu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Na základě farmakodynamických vlastností rosuvastatinu se neočekává, že by přípravek mohl nepříznivě ovlivnit tyto schopnosti. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že během léčby se mohou objevit závratě.

4.8. Nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky hlášené při užívání rosuvastatinu jsou obvykle mírné a přechodné. V kontrolovaných klinických studiích méně než 4% pacientů léčených rosuvastatinem přerušilo léčbu z důvodu nežádoucích účinků.

Výskyt nežádoucích účinků je klasifikován následovně: časté (> 1/100, <1/10); méně časté (> 1/1000 <1/100); vzácné (> 1/10 000, <1/1000); velmi vzácné (<1/10, 000); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| Třída orgánových systémů dle MedDRA | Frekvence | Nežádoucí účinky |
|------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------|
| <i>Poruchy imunitního systému</i> | vzácné | Hypersenzitivní reakce včetně angioedému |
| <i>Endokrinní poruchy</i> | časté | Diabetes mellitus ¹ |
| <i>Poruchy nervového systému</i> | časté | Bolest hlavy, závratě |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i> | časté | Zácpa, nauzea, bolesti břicha |
| | vzácné | Pankreatitida |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i> | méně časté | Svědění, vyrážka, kopřivka |
| <i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i> | časté | Myalgie |
| | vzácné | Myopatie /včetně myozitidy/ a rhabdomyolýza |
| <i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i> | velmi vzácné | Gynekomastie |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i> | časté | Astenie |

¹ Frekvence závisí na přítomnosti/nepřítomnosti rizikových faktorů (hladina glukosy nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšené triglyceridy, hypertenze v anamnéze).

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je výskyt nežádoucích účinků závislý na dávce.

Účinky na ledviny

U pacientů léčených rosuvastatinem byla zaznamenána proteinurie, která byla detekována při vyšetření moči pomocí diagnostických proužků, většinou tubulárního původu. V určitých obdobích léčby byly u méně než 1% pacientů užívajících 10 mg i 20 mg rosuvastatinu, a přibližně u 3% pacientů užívajících 40 mg pozorovány změny z negativního nálezu (resp. stopového množství) bílkovin v moči na ++. Nepatrné odchylky z negativního (resp. stopového množství) na + byly pozorovány u dávky 20 mg. V průběhu léčby se ve většině případů proteinurie snižuje nebo spontánně mizí a nebyl prokázán její vliv na akutní nebo progresivní onemocnění ledvin. Z přezkumu údajů z klinických a peregistračních studií doposud nebyla zjištěna příčinná souvislost mezi proteinurií a akutním nebo progresivním onemocněním ledvin.

U pacientů léčených rosuvastatinem byla pozorována hematurie, ale klinické údaje poukazují na to, že 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, tj. myalgie, myopatie (včetně myositidy) a vzácně rhabdomyolýza s nebo bez doprovodného selhání ledvin.

U pacientů užívajících rosuvastatin byl pozorován na dávce závislý vzestup kreatinínázy (CK). Ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný. Pokud se hladiny CK zvýší ($> 5 \times$ 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.

Peregistrační sledování

Kromě výše uvedeného, byly po uvedení rosuvastatinu na trh hlášeny následující nežádoucí účinky:

| Třída orgánových systémů dle MedDRA | Frekvence | Nežádoucí účinky |
|-------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------|
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> | není známo | Kašel, dušnost |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i> | není známo | Průjem |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i> | vzácné | Zvýšení jaterních transamináz |
| | velmi vzácné | Ikterus, hepatitida |
| <i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i> | velmi vzácné | Artralgie (bolest kloubů) |
| <i>Poruchy nervového systému</i> | velmi vzácné | Polyneuropatie, ztráta paměti |
| <i>Poruchy ledvin a močových cest</i> | velmi vzácné | Hematurie |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i> | není známo | Stevens-Johnsonův syndrom |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i> | není známo | Otok |

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

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

- Deprese
- Poruchy spánku, včetně nespavosti a nočních můr.
- Sexuální dysfunkce
- Ojedinelé případy intersticiálního onemocnění plic, zejména při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.4)
- Poruchy šlach, někdy komplikované rupturou

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

Pediatrická populace: Zvýšení kreatinkinázy $>10 \times \text{ULN}$ a svalové symptomy po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě byly pozorovány v 52-týdenní klinické studii u dětí a dospívajících, ve srovnání s dospělými, častěji (viz bod 4.4). V ostatních ohledech byl bezpečnostní profil rosuvastatinu podobný u dětí i dospívajících 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 v případě předávkování. Při předávkování je třeba pacienta léčit symptomaticky a zahájit případná podpurná opatření dle potřeby. Jaterní funkce a hladina CK by měly být monitorovány. Hemodialýza nemá pravděpodobně význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory HMG-CoA reduktázy

ATC kód: C10AA07

Mechanismus účinku:

Rosuvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy - enzymu, který limituje rychlost přeměny 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzymu A na mevalonát, prekurzor cholesterolu. Rosuvastatin účinkuje v játrech, orgánu řídícím metabolismus cholesterolu.

Rosuvastatin zvyšuje počet jaterních LDL receptorů na buněčném povrchu a tím zvyšuje vychytávání a katabolismu s LDL a inhibuje jaterní syntézu VLDL, čímž snižuje celkový počet VLDL a LDL částic.

Farmakodynamické účinky

Rosuvastatin snižuje zvýšenou hladinu LDL-cholesterolu, celkového cholesterolu a triglyceridů a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Rovněž snižuje ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje ApoA-I (viz Tabulka 1). Rosuvastatin rovněž snižuje poměry LDL-C/HDL-C, celkový C/HDL-C a nonHDL-C/HDL-C a ApoB/ApoA-I.

Tabulka 1 – Odpověď na dávku u 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 na léčbu rosuvastatinem se projevuje během jednoho týdne od začátku léčby. 90% z maximální odpovědi je dosaženo během 2 týdnů. Maximální odpovědi je obvykle dosaženo ve čtvrtém týdnu a udržuje se i nadále.

Klinická účinnost

Rosuvastatin je účinný u dospělých, s hypercholesterolemií, s nebo bez hypertriglyceridemie, bez ohledu na rasu, pohlaví či věk, a u zvláštních skupin pacientů, jako například u diabetiků nebo u pacientů s familiární hypercholesterolemií.

Souhrnné údaje z klinických studií fáze III ukázaly, že rosuvastatin je účinný v léčbě většiny pacientů s hypercholesterolemií typu IIa a IIb (průměrná výchozí hodnota LDL-C přibližně 4,8 mmol/l) podle cílových hodnot definovaných Evropskou společností pro aterosklerózu (EAS, 1998). Přibližně 80% pacientů s dávkou 10 mg dosáhlo požadované hodnoty LDL-C (<3 mmol/l) podle EAS.

Ve velké studii se zrychlenou titrací vhodné dávky byl rosuvastatin podáván 435 pacientům s heterozygotní familiární hypercholesterolemií v dávkách 20 mg až 80 mg. Všechny dávky vykazují pozitivní výsledek na lipidové ukazatele a léčbu s ohledem na její cíle. Po dosažení denní dávky 40 mg (12 týdenní léčba), se LDL-C snížila o 53%. 33% pacientů dosáhlo hodnoty LDL-C podle EAS (<3 mmol/l).

V otevřené studii se zrychlenou titrací vhodné dávky u 42 pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií užívajících 20-40 mg rosuvastatinu denně bylo dosaženo celkové průměrné snížení LDL-C o 22%.

V klinických studiích s omezeným počtem pacientů rosuvastatin ukázal aditivní účinek na snižování hladiny triglyceridů, v případě kdy je užíván v kombinaci s fenofibrátem, a také na zvýšení hladiny HDL-C v kombinaci s niacinem (viz bod 4.4).

V multicentrické dvojité slepé placebem kontrolované klinické studii (METEOR) bylo sledováno 984 pacientů ve věku 45 až 70 let s nízkým rizikem ischemické choroby srdeční (dle Framinghamské studie definováno jako riziko <10% během 10 let) a průměrným LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), ale trpících subklinickými známkami arterosklerózy, která byla zjištěna měřením CIMT (Carotid Intima-Media Thickness). Tito pacienti byli randomizováni na aktivní léčbu 40 mg rosuvastatinu jednou denně nebo na placebo po dobu 2 let. Rosuvastatin výrazně zpomalil progresi maximální CIMT ve všech 12 místech karotidy ve srovnání s placebem o -0.0145 mm/rok (95% CI -0,0196; -0,0093;

$p < 0,0001$). Změna ve srovnání s výchozími hodnoty byla -0.0014 mm/rok (-12%/rok, nevýznamný rozdíl) pro rosuvastatin a +0,0131 mm/rok (1,12%/rok, $p < 0,0001$) u placebo (progrese). Není prokázán přímý vztah mezi snížením hladiny CIMT a sníženým rizikem výskytu kardiovaskulárních příhod. Sledovaná populace v rámci studie METEOR je charakterizována nízkým rizikem ischemické choroby srdeční a tím pádem nereprezentuje populaci, které je určena léčba rosuvastatinem v dávce 40 mg. Dávku 40 mg je možné předepsat jen pacientům s těžkou hypercholesterolemií a vysokým kardiovaskulárním rizikem (viz. bod 4.2).

V rámci studie JUPITER (the Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) byl sledován vliv rosuvastatinu na výskyt závažných aterosklerotických kardiovaskulárních příhod u 17802 mužů (> 50 let) a žen (> 60 let). Účastníci studie byli randomizováni na placebo (n = 8901) nebo rosuvastatin 20 mg jednou denně (n = 8901) a byli sledováni po průměrnou dobu dvou let.

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

V post-hoc analýze vysoce rizikové podskupiny osob (1558) s bazálním rizikovým skóre podle Framinghamské studie (skóre na vstupu >20%), byla významná redukce kombinovaného endpointu kardiovaskulárního úmrtí, mrtvice a infarktu myokardu (p=0,028) při léčbě rosuvastatinem ve srovnání s placebem. Absolutní snížení rizika počtu příhod na 1000 pacientů za rok bylo 8,8. Celková mortalita byla v této vysoce rizikové skupině beze změny (p = 0,193).

V post-hoc analýze vysoce rizikové podskupiny osob (9302 osob) se základním rizikovým skóre podle Framinghamské studie >5% (extrapolováno, aby zahrnovala osoby starší 65 let) bylo významné snížení kombinovaného endpointu kardiovaskulární úmrtí, mrtvice a infarktu myokardu (p = 0,0003) v průběhu léčby rosuvastatinem oproti placebo skupině. Absolutní snížení rizika četnosti příhod bylo 5,1 na 1000 pacientů roků. Celková mortalita byla v této vysoce rizikové skupině beze změny (p = 0,076).

Ve studii JUPITER 6,6% z celkového počtu pacientů léčených rosuvastatinem a 6,2% z celkového počtu pacientů léčených placebem přerušilo léčbu kvůli nežádoucí příhodě. Mezi nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby byly: myalgie (0,3% rosuvastatin, 0,2% placebo), bolesti břicha (0,03% rosuvastatin, 0,02% placebo) a vyrážka (0,02% rosuvastatin, 0,03% placebo).

Mezi nejčastějšími nežádoucími účinky s vyšší nebo stejnou frekvencí jako u placebo byly infekce močových cest (8,7% rosuvastatin, 8,6% placebo), nasofaryngitida (7,6% rosuvastatin, 7,2% placebo), bolest v zádech (7,6% rosuvastatin, 6,9% placebo) i myalgie (7,6% rosuvastatin, 6,6% placebo).

Pediatrická populace

Byla provedena dvojitě slepá, randomizovaná, multicentrická placebo kontrolovaná 12týdenní studie (n = 176, 97 chlapců a 79 dívek), následovaná 40týdenním (n = 173, 96 chlapců a 77 dívek) otevřenou titrační fází s podáváním rosuvastatinu u dětí ve věku 10-17 let (stádium II-IV dle Tannerovy škály, dívky alespoň 1 rok po první menstruaci) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií. V úvodní fázi 12týdenní studie byl podáván rosuvastatin v dávce 5, 10 nebo 20mg denně nebo placebo a následovala 40týdenní fáze, kdy byl podáván rosuvastatin všem probandům. Na začátku studie přibližně 30% pacientů bylo ve věku mezi 10 a 13 let a přibližně 17% ve stadiu II., 18% ve stadiu III., 40% ve stadiu IV. a 25% bylo ve stadiu V. dle Tannera.

LDL-cholesterol se snížil o 38,3% (rosuvastatin 5mg), 44,6% (rosuvastatin 10mg) a 50,0% (rosuvastatin 20mg), v placebo skupině o 0,7%.

Na konci 40týdenní otevřené studie s titrací dávky až do maxima 20 mg jednou denně, 70 ze 173 pacientů (40,5%) dosáhlo cílové hodnoty LDL-cholesterolu < 2,8 mmol/l.

Po 52 týdnech studijní léčby nebyl zjištěn žádný vliv na růst, hmotnost, BMI nebo sexuální zrání (viz bod 4.4). Zkušenosti z klinických studií získaných u pacientů v dětském a dospívajícím věku jsou omezené a dlouhodobé účinky rosuvastatinu (> 1 rok) na pubertu nejsou známy. Tato klinická studie (n = 176) nebyla vhodná k zhodnocení vzácných nežádoucích příhod léčiva.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorbce: Maximální plazmatická koncentrace je dosažena 5 hodin po perorálním podání. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 20%.

Distribuce: Rosuvastatin přednostně vychytává v játrech, které jsou základním místem syntézy cholesterolu a clearance LDL-C. Distribuční objem rosuvastatinu je asi 134 l. Rosuvastatin je vázán na plazmatické proteiny, především na albumin, a to přibližně v 90%.

Biotransformace: Metabolismus rosuvastatinu je omezený (cca 10%). *In vitro* studie metabolismu s použitím lidských hepatocytů prokázují, že rosuvastatin je slabým substrátem pro metabolismus zprostředkovaný cytochromem P450. CYP 2C9 je základní izoenzym, který se podílí na metabolismu rosuvastatinu. 2C19, 3A4 a 2D6 se podílí v menším stupni. Hlavními metabolity jsou N-desmethyl a lakton. N-desmethyl metabolit je asi o 50% méně aktivní než rosuvastatin, zatímco lakton je považován za klinicky neaktivní. Inhibice HMG-CoA reduktázy je tedy z více než 90% zajištěna rosuvastatinem.

Eliminace: Přibližně 90% dávky rosuvastatinu je eliminováno nezměněné stolicí (vstřebaná a nevstřebaná léčivá látka), zatímco zbytek je vylučován močí. Asi 5% je vylučováno v nezměněné formě močí. Plazmatický poločas eliminace je asi 19 hodin.

Poločas eliminace se se zvýšením dávky neprodlužuje. Geometrický průměr plazmatické clearance je přibližně 50 l/hod (s koeficientem variability 21,7 %). Tak 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 úměrně podané dávce. Nenastává žádná změna farmakokinetických parametrů po opakovaných dávkách.

Zvláštní populace:

Věk a pohlaví: Věk a pohlaví nemají klinicky významný vliv na farmakokinetiku rosuvastatinu u dospělých. Farmakokinetika rosuvastatinu u dětí a dospívajících s heterozygotní familiární hypercholesterolemií byla podobná jako u dospělých dobrovolníků (viz "Pediatrické populace", níže).

Rasa: Farmakokinetické studie ukazují, že u pacientů asijského původu (Japonci, Číňané, Filipínci, Vietnamci a Korejci) se pozoruje dvojnásobné zvýšení střední hodnoty AUC a C_{max} ve srovnání s jedinci kavkazského původu. U indických pacientů je zvýšení AUC a C_{max} asi 1,3násobné. Populační farmakokinetická analýza ukazuje, že neexistuje žádný klinicky relevantní rozdíl mezi pacienty kavkazského a černým etnikem.

Renální insuficience: V klinické studii u jedinců s různým stupněm poruchy funkce ledvin, mírné až středně závažné onemocnění ledvin neovlivnilo plazmatické koncentrace rosuvastatinu nebo jeho N-desmethyl metabolitu. Nicméně u jednotlivců s vážným narušením funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) byl naměřen trojnásobný nárůst plazmatické koncentrace rosuvastatinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky a devítinásobný nárůst koncentrace N-desmethyl metabolitu. Ustálené plazmatické koncentrace rosuvastatinu u pacientů na hemodialýze jsou přibližně o 50% vyšší ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Hepatální insuficience: V klinické studii u jedinců s různým stupněm poruchy funkce jater nebyla pozorována zvýšená expozice rosuvastatinu u pacientů s Child-Pugh skóre 7 nebo nižší. U dvou pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 8 a 9) byla systémová expozice zvýšena alespoň dvakrát ve srovnání s jedinci s nižším skóre podle Child-Pugh. Neexistují žádné údaje o pacientech s Child-Pugh skóre vyšším než 9.

Pediatrická populace: Farmakokinetické parametry u pediatrické populace s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku 10 až 17 let nebyly úplně charakterizovány. Malá farmakokinetická studie s rosuvastatinem u 18 pediatrických pacientů ukazuje, že expozice u pediatrických pacientů je

srovnatelná s expozicí dospělých pacientů, výsledky dále ukazují, že nejsou pravděpodobné žádné velké odchylky od dávkové proporcionality.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka na základě bezpečnostních farmakologických studií, studií na genotoxicitu a karcinogenní potenciál. Nebyly provedené žádné specifické studie, hodnotící účinek na hERG. Nežádoucí reakce, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale zato byly pozorovány u zvířat při expozici podobné klinické, jsou následující: ve studiích na toxicitu jsou po opakovaném podání patrné histopatologické změny jater v důsledku farmakologického účinku rosuvastatinu a to u myší, potkanů a v menší úrovni ve žlučníku u psů, ale nikoliv u opic. Kromě toho byla u opic a u psů při vyšších dávkách pozorována testikulární toxicita. Reprodukční toxicita u potkanů, je doprovázená snížením velikosti, hmotnosti a počtu přežitých mláďat, toto bylo pozorováno při systémové expozici samic v dávkách několikrát převyšujících úroveň terapeutické expozice u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam všech pomocných látek

Jádro tablety

mikrokrytalická celulóza
monohydrát laktosy
krospovidon (typ A)
uhličitan sodný
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
mastek
sójový lecithin (E322)
xanthanová klovatina
hlinitý lak oranžové žluti (E110)
hlinitý lak indigokarmínu (E132)
hlinitý lak červeně Allura AC (E129)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní bezpečnostní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC//Al blistr, papírová krabička
Velikost balení: 28 nebo 30 potahovaných tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swyssi AG
Lyoner Strasse 14,
60528 Frankfurt am Main, Německo
Tel : +49 69 66554 162
e-mail: info@swyssi.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Rosi 10 mg potahované tablety: 31/161/15-C

Rosi 20 mg potahované tablety: 31/162/15-C

Rosi 40 mg potahované tablety: 31/163/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE PRO POUŽÍVÁNÍ

Datum první registrace: 1.4.2015

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

11/2018