

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 41,60 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

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

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

Prevence kardiovaskulárních příhod

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Před zahájením léčby přípravkem Rosi je třeba pacienta nastavit na standardní hypolipidemickou dietu, která by měla pokračovat i v průběhu farmakologické léčby. Dávkování přípravku je individuální v závislosti na cíli léčby a odpovědi pacienta na léčbu v souladu s platnými směrnici pro léčbu.

Dávkování

Léčba hypercholesterolemie

Doporučená počáteční dávka je 5 nebo 10 mg jednou denně u pacientů, kteří ještě statiny neužívali nebo u pacientů, kteří přecházejí z jiného inhibitoru HMG-CoA reduktázy. Počáteční dávka se má zvolit na základě hladiny cholesterolu pacienta a budoucího kardiovaskulárního rizika a rizika možných nežádoucích účinků (viz níže). V případě potřeby je možné dávku po 4 týdnech podávání zvýšit na další dávkovací hladinu (viz bod 5.1).

Vzhledem k vyšší četnosti hlášení nežádoucích účinků v souvislosti s podáváním dávky 40 mg ve srovnání s nižšími dávkami (viz bod 4.8), titrace dávky až na 40 mg přichází v úvahu pouze u pacientů s těžkou hypercholesterolemií s vysokým kardiovaskulárním rizikem (zejména u pacientů s familiární hypercholesterolemií), u kterých nebylo dosaženo cíle jejich léčby při podávání dávky 20 mg a u kterých bude prováděno pravidelné sledování (viz bod 4.4). V případě, že se přechází na dávku 40 mg, doporučuje se kontrola u specialisty.

Prevence kardiovaskulárních příhod

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

Pediatrická populace

Použití přípravku u dětí má být vyhrazeno pouze specialistům.

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

Heterozygotní familiární hypercholesterolemie

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

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

Titrace dávky se má provádět podle individuální odpovědi a snášenlivosti pediatrických pacientů, jak se doporučuje v pediatrických léčebných doporučeních (viz bod 4.4). Před zahájením léčby rosuvastatinem mají děti a dospívající dodržovat standardní cholesterol snižující dietu; tato dieta má pokračovat i v průběhu léčby rosuvastatinem.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

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

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

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

Tableta 40 mg není vhodná k použití u pediatrických pacientů.

Děti mladší než 6 let

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

Starší pacienti

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

Renální poškození

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

Hepatální poškození

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. Rosi 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 těchto pacientů je 5 mg. Dávka 40 mg je kontraindikována u pacientů asijského původu.

Genetický polymorfismus

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

Dávkování u pacientů s predispozicí k myopatii

Doporučená 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).

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

Souběžná léčba

Rosuvastatin je substrátem pro různé transportní proteiny (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rabdomyolýzy) se zvyšuje, pokud je Rosi podáván souběžně s některými léčivými přípravky, které zvyšují plazmatické koncentrace rosuvastatinu v důsledku interakce na

těchto transportních proteinech (např. cyklosporin a některé proteázové inhibitory včetně kombinací ritonavir a atazanavir, lopinavir a/nebo tipranavir; viz body 4.4 a 4.5). Doporučuje se, aby se předepisující lékař seznámil s relevantními informacemi o léčivých přípravcích, pokud uvažuje o souběžném podávání těchto přípravků s přípravkem Rosi. Pokud je to možné, je třeba hledat alternativní možnosti léčby a pokud to není možné, pak uvažovat o dočasném přerušení léčby přípravkem Rosi. V případech, kdy je souběžná léčba těmito přípravky s přípravkem Rosi nevyhnutelná, je nutné pečlivě zvažovat poměr prospěchu a rizika souběžné léčby a úpravu dávkování přípravku Rosi (viz bod 4.5).

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

Rosi je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na rosuvastatin, sójový lecithin nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1;
- s aktivním onemocněním jater, včetně přetrvávající nevysvětlené zvýšené koncentrace sérových transamináz a při zvýšení transamináz nad trojnásobek horní hranice normy.
- s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min).
- s myopatií.
- kteří užívají cyklosporin.
- po dobu těhotenství a kojení a u žen ve fertilním věku bez používání vhodné antikoncepce.

Dávka 40 mg je kontraindikována u pacientů s predispozicí k myopatii/rabdomyolýze, 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 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 rabdomyolýza. Velmi vzácně byl hlášen výskyt rabdomyolýzy 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 rabdomyolýzy v souvislosti rosuvastatinem v poregistračním 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 Rosi musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

Stanovení kreatinkinázy

Kreatinkináza se nemá stanovovat po fyzické námaze nebo za přítomnosti jiné možné příčiny zvýšení hodnot CK, které mohou zkreslit interpretaci výsledků. Pokud jsou hodnoty CK na počátku významně zvýšené ($>5 \times \text{ULN}$), je třeba kontrolu opakovat v průběhu 5-7 dní. Jestliže opakované měření potvrdí $\text{CK} > 5 \times \text{ULN}$, léčba se nemá zahajovat.

Před léčbou

Rosi, podobně jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, se má předepisovat s opatrností pacientům s predispozicí k myopatii/rabdomyolýze, 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 k zvýšení plazmatických hladin 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 ($>5 \times \text{ULN}$), 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 ($>5 \times \text{ULN}$), anebo jsou svalové příznaky závažné, případně působí problémy během dne (i když jsou hodnoty $\text{CK} \leq 5 \times \text{ULN}$), 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 slabostí proximální části svalů a zvýšenou hodnotou sérové kreatinkinázy v průběhu léčby nebo po přerušení léčby statiny, včetně rosuvastatinu.

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

Přípravek Rosi se nesmí podávat souběžně se systémově působícími přípravky s obsahem kyseliny fusidové nebo do 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých se systémové podávání kyseliny fusidové považuje za nezbytné, má být léčba statiny přerušena po celou dobu trvání léčby kyselinou fusidovou. Byly hlášeny případy rabdomyolýzy (včetně některých fatálních případů) u pacientů užívajících kombinaci kyseliny fusidové a statinů (viz bod 4.5). Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů. Terapie statiny může být znovu zahájena sedm dní po podání poslední dávky kyseliny fusidové. Ve výjimečných případech, kdy je potřebné

dlouhodobé systémové použití kyseliny fusidové, např. k léčbě závažných infekcí, je třeba zvážit případ od případu současné podávání přípravku Rosi a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

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 rabdomyolýzy (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 Rosi okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

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

Účinky na játra

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy je třeba při podávání přípravku Rosi věnovat zvýšenou pozornost pacientům, 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 přípravkem Rosi se má přerušit nebo dávkování snížit, pokud hladina sérových transamináz dosáhne trojnásobku normální hodnoty. Četnost hlášení výskytu závažných jaterních nežádoucích účinků (většinou zvýšené hladiny jaterních transamináz) v poregistračním sledování byla vyšší u dávky 40 mg.

U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypothyreoidismem nebo nefrotickým syndromem, je třeba vyléčit základní onemocnění před započatím léčby přípravkem Rosi.

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

U subjektů, kterým byl podáván rosuvastatin souběžně s proteázovými inhibitory v kombinaci s ritonavirem, byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu. Vždy je třeba vážit mezi prospěchem z léčby přípravkem Rosi na snížení hladiny lipidů u HIV pacientů, kterým jsou podávány proteázové inhibitory, a rizikem zvýšených plazmatických koncentrací rosuvastatinu, když se rozhoduje o zvyšování dávky přípravku Rosi u pacientů léčených proteázovými inhibitory. Souběžné užívání s některými proteázovými inhibitory se nedoporučuje, pokud nedojde k úpravě dávky přípravku Rosi (viz body 4.2 a 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 onemocnění diabetes mellitus mohou v budoucnosti vyvolávat hyperglykemii, kdy je vhodné zahájit formální antidiabetickou péči. Snížení vaskulárního rizika statiny však převažuje nad tímto rizikem, a proto nemá být důvodem k přerušení léčby statiny. Riziková pacienta (hladina glukózy nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšené triglyceridy, hypertenze) mají být sledováni klinicky i biochemicky podle národních doporučení.

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

Pediatrická populace

Zhodnocení linearity růstu (výšky), hmotnosti, BMI (indexu tělesné hmotnosti) a sekundárních znaků pohlavního dospívání podle Tannera u pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let, kteří užívali rosuvastatin, je omezeno na období 2 roků. Po 2 roků 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

Tento léčivý přípravek obsahuje sójový lecithin. Nepoužívejte tento lék, pokud je pacient alergický na arašídy nebo sójové boby (viz bod 4.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv souběžně podávaných léčivých přípravků na rosuvastatin

Inhibitory transportních proteinů

Rosuvastatin je substrátem pro některé transportní proteiny včetně hepatálního absorpčního proteinu OATP1B1 a efluxního transportéru BCRP. Souběžné podávání přípravku Rosi s léčivými přípravky, které inhibují tyto transportní proteiny, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím a zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.2, 4.4 a 4.5 Tabulka 1).

Cyklosporin

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

Proteázové inhibitory

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

Gemfibrozil a další přípravky na snížení hladiny lipidů

Současné podávání přípravku Rosi 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.

Ezetimib Souběžné užívání rosuvastatin 10 mg a ezetimibu 10 mg vedlo k 1,2násobnému zvýšení AUC rosuvastatinu u pacientů s hypercholesterolemií (viz Tabulka 1). Farmakodynamická interakce, pokud jde o nepříznivé účinky, mezi rosuvastatin a ezetimibem nelze vyloučit (viz body 4.4).

Antacida

Souběžné podávání přípravku rosuvastatin 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 přípravku Rosi. Klinický význam této interakce se nezkoumal.

Erythromycin

Souběžné podávání přípravku Rosi a erythromycinu vedlo ke 20% zmenšení AUC a 30% snížení hodnoty c_{max} rosuvastatinu. Příčinou této interakce může být zvýšení motility střeva vyvolané erythromycinem.

Tikagrelor

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

Enzymy cytochromu P450

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

Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu (viz též Tabulku 1)

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

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
Cyklosporin 75 mg BID až 200 mg BID, 6 měsíců	10 mg OD, 10 dnů	7,1násobný ↑
Regorafenib 160 mg OD, 14 dnů	5 mg jednorázově	3,8násobný ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dnů	10 mg, jednorázově	3,1násobný ↑
<u>Velpatasvir 100 mg OD</u>	<u>10 mg jednorázově</u>	<u>2,7násobný ↑</u>
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dnů	5 mg jednorázově	2,6násobný ↑
<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>

Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dnů	20 mg OD, 7 dnů	2,1násobný ↑
Klopidogrel 300 mg iniciační dávka, pokračovací dávka 75 mg za 24 hodin	20 mg, jednorázově	2násobný ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,6násobný ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dnů	10 mg OD, 7 dnů	1,5násobný ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑
Dronedaron 400 mg BID	Není známo	1,4násobný ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dnů	10 mg, OD, 14 dnů	1,2násobný ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dnů	10 mg, jednorázově	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dnů	40 mg, 7 dnů	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 dnů	10 mg, jednorázově	↔
Fenofibrát 67 mg TID, 7 dnů	10 mg, 7 dnů	↔
Rifampicin 450 mg OD, 7 dnů	20 mg, jednorázově	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dnů	80 mg, jednorázově	↔
Erythromycin 500 mg QID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	20% ↓
Baikalín 50 mg TID, 14 dnů	20 mg, jednorázově	47% ↓
*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 “↓”. **Bylo provedeno několik interakčních studií s různými dávkami přípravku Rosi, tabulka ukazuje		

Vliv rosuvastatinu na souběžně podávané léčivé přípravky

Antagonisté vitamínu K

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

Perorální kontraceptiva/substituční hormonální léčba

Souběžné podávání přípravku Rosi 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 Rosi 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.

Další léčivé přípravky

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

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

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

Pediatrická populace

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Rosi je kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení.

Těhotenství

Vzhledem k tomu, že cholesterol a jiné látky biosyntézy cholesterolu jsou nenahraditelné pro vývoj plodu, potenciální riziko inhibice HMG-CoA reduktázy převažuje nad výhodami léčby v průběhu těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly omezenou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pokud pacientka otěhotní v průběhu užívání přípravku Rosi, je nutné podávání přípravku okamžitě přerušit.

Kojení

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

Fertilita

Ženy ve fertilním věku musí používat vhodné antikoncepční metody.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které byly identifikovány, jsou obvykle mírné a přechodné. V kontrolovaných klinických studiích léčbu přerušilo pro nežádoucí účinky méně než 4 % probandů léčených rosuvastatinem.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Na podkladě údajů z klinických studií a na podkladě značných poregistračních zkušeností ukazuje následující tabulka profil nežádoucích účinků rosuvastatinu. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle frekvence a podle tříd orgánových systémů (SOC).

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je vyjádřena 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).

Tabulka 2 Nežádoucí účinky na podkladě údajů z klinických studií a poregistračních zkušeností

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Neznámá frekvence
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>			Trombocytopenie		
<i>Poruchy imunitního systému</i>			Hypersenzitivní reakce včetně angioedému		
<i>Endokrinní poruchy</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psychiatrické poruchy</i>					Deprese
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy, Závratě			Polyneuropatie, Ztráta paměti	Periferní neuropatie, poruchy spánku (včetně nespavosti a těžkých nočních snů), Myasthenia gravis
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>					Kašel, Dušnost
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Zácpa, Nausea, Bolest břicha		Pankreatitida		Průjem
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>			Zvýšení jaterních	Zloutenka, Hepatitida	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Pruritus, Rash, Urtikárie			Stevens-Johnson syndrom, léková reakce s eozinofilií a systémovým i příznaky (DRESS)
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Bolest svalů		Poruchy svalů (včetně myositidy), Rhabdomyolýza, Lupus-like syndrom, Ruptura svalu	Bolest kloubů	Poruchy šlach, někdy komplikované rupturou, Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>				Hematurie	

Poruchy reprodukčního systému a prsu				Gynekomastie	
Poruchy oka					Oční forma myastenien
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie				Edémy

¹ Frekvence závisí na přítomnosti/nepřítomnosti rizikových faktorů (hladina glukózy 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 podávané dávce.

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 u méně než 1 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 10 mg, resp. 20 mg, a u přibližně 3 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 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 spotánnímu snížení, resp. vymizení proteinurie. Výsledky klinických studií a peregistračního sledování neukázaly příčinnou souvislost mezi proteinurií a akutním nebo progresivním onemocněním ledvin.

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

Účinky na kosterní sval

Při podávání přípravku rosuvastatin byly ve všech dávkách, zvláště pak při dávkách > 20 mg pozorovány nežádoucí účinky na kosterní sval, tj. myalgie, myopatie (včetně myositidy) a vzácně rabdomyolýza 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 ($> 5 \times$ 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.

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

- Sexuální dysfunkce.
- Ojedinelé případy intersticiálního onemocnění plic, zejména při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.4).

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

Pediatrická populace

V klinické studii u dětí a dospívajících, kterým byl podáván rosuvastatin po dobu 52 týdnů, bylo ve srovnání s klinickými studiemi u dospělých častěji pozorováno zvýšení hodnot CK $> 10 \times$ ULN a svalové symptomy po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě (viz bod. 4.4). V ostatních ohledech byl bezpečnostní profil rosuvastatinu podobný u dětí a adolescentů 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 kreatininkiny. 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 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 3). Rosi snižuje poměr LDL-C/HDL-C, poměr celkový C/HDL-C, poměr nonHDL-C/HDL-C a poměr ApoB/ApoA-I.

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

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

Terapeutická odpověď se projeví v průběhu jednoho týdne od počátku léčby a 90 % maximální odpovědi je dosaženo během 2 týdnů. Maximální odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 4 týdnů a udržuje se dále.

Klinická účinnost a bezpečnost

Rosuvastatin je účinný u dospělých pacientů s hypercholesterolemií doprovázenou hypertriglyceridemií i bez hypertriglyceridemie, bez ohledu na rasu, pohlaví, věk a zvláštní skupiny pacientů, např. diabetici a pacienti s familiární hypercholesterolemií. Souhrnné výsledky fáze III klinického hodnocení prokázaly, že rosuvastatin je účinný v léčbě většiny pacientů s hypercholesterolemií typu IIa a IIb (průměrné výchozí hodnoty LDL-C přibližně 4,8 mmol/l) na cílové hodnoty podle „guidlines“ Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS, 1998); asi 80 % pacientů léčených dávkou 10 mg dosáhlo cílové hodnoty LDL-C podle EAS (< 3 mmol/l).

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

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

V klinických studiích s omezeným počtem probandů, 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 dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studii (METEOR) bylo zařazeno celkem 984 pacientů ve věku od 45 do 70 let s nízkým rizikem ischemické choroby srdeční (definováno jako riziko < 10 % v následujících 10 letech podle Framinghamské studie), průměrnou hodnotou LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl) a subklinickými známkami aterosklerózy (měřením tloušťky intima-media karotidy – CIMT). Pacienti byli randomizováni do ramene s rosuvastatinem v dávce 40 mg jednou denně nebo ramene s placebem a sledováni po dobu 2 roků. Rosuvastatin významně zpomaloval riziko progresu maximální hodnoty CIMT ve 12 místech karotidy ve srovnání s placebem o 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 přípravkem rosuvastatin 40 mg. Rosuvastatin 40 mg má být předepisován pouze pacientům s těžkou hypercholesterolemií a vysokým kardiovaskulárním rizikem (viz bod 4.2).

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

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

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

V následné analýze vysoce rizikových podskupin pacientů s bazálním rizikovým skóre podle Framinghamské studie > 20 % (1558 pacientů) byl významně snížen cílový kombinovaný parametr kardiovaskulární smrti, mrtvice a infarktu myokardu ($p = 0,028$) ve skupině s rosuvastatinem ve srovnání s placebem. Absolutní snížení rizika četnosti příhod na 1000 pacientů roků dosáhlo 8,8. Celková mortalita se v této vysoce rizikové skupině nezměnila ($p = 0,193$). V následné analýze vysoce rizikových podskupin pacientů s bazálním rizikovým skóre podle Framinghamské studie ≥ 5 % (9302 pacientů) (extrapolováno, aby byli zahrnuti i jedinci starší než 65 let) došlo k významnému snížení kombinovaného cílového parametru kardiovaskulární smrti, mrtvice a infarktu

myokardu ($p = 0,0003$) ve skupině s rosuvastatinem ve srovnání s placebem. Absolutní snížení rizika četnosti příhod bylo 5,1 na 1000 pacientů roků. Celková mortalita se v této vysoce rizikové skupině nezměnila ($p = 0,076$).

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

Pediatrická populace

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

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

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

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

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

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

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

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

Rosuvastatin v dávce 20 mg jednou denně vs. placebo byl studován v randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované multicentrické klinické studii v křížovém uspořádání u 14 dětí a

dospívajících (ve věku od 6 do 17 let) s homozygotní familiární hypercholesterolemií. Studie zahrnovala aktivní 4týdenní vstupní fázi na dietě, v průběhu které byl pacientům podáván rosuvastatin 10 mg, zkříženou fázi, která zahrnovala 6týdenní léčbu rosuvastatinem 20 mg s předchozí či následnou 6týdenní léčbou placebem, a 12týdenní udržovací fázi, v průběhu které byli všichni pacienti léčeni rosuvastatinem 20 mg. Pacienti, kteří byli zařazeni do studie a užívali ezetimib nebo používali aferézu, pokračovali v této léčbě v průběhu celé studie.

Po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg vs. placebo bylo pozorováno statisticky významné ($p = 0,005$) snížení LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl nebo 2,2 mmol/l). Bylo pozorováno statisticky významné snížení celkového cholesterolu (20,1 %, $p = 0,003$), nonHDL-C (22,9 %, $p = 0,003$) a apoB (17,1 %, $p = 0,024$) a též snížení TG, LDL-C/HDL-C, celkového cholesterolu/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a apoB/apoA-1 po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg vs. placebo. Snížení LDL-C po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg následujících po 6 týdnech podávání 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 agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s rosuvastatinem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě homozygotní familiární hypercholesterolemie, primární smíšené dyslipidemie a v prevenci kardiovaskulárních příhod (viz bod 4.2 pro informaci o použití v pediatrii).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální 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 clearance LDL-C. Distribuční objem cholesterolu 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 HMG-CoA reduktázy v cirkulaci lze z více než 90 % vysvětlit aktivitou rosuvastatinu.

Eliminace

Přibližně 90 % rosuvastatinu se vyloučí v nezměněné formě stolicí (ve formě absorbovaného a neabsorbovaného léčiva) a zbytek močí. Přibližně 5 % se vylučuje v nezměněné formě močí. Poločas eliminace je asi 19 hodin. Poločas eliminace se nemění s rostoucí dávkou přípravku. Hodnota geometrického průměru plazmatické clearance je přibližně 50 l/hod (koeficient variability 21,7 %). Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy zahrnuje hepatální absorpce rosuvastatinu membránový přenašeč OATP-C. Tento přenašeč je důležitý pro jaterní eliminaci rosuvastatinu.

Linearita/nelinearita

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

Zvláštní populace:

Věk a pohlaví

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

Rasa

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

Renální poškození

V klinickém hodnocení u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin bylo zjištěno, že lehká až středně těžká porucha funkce ledvin nemá vliv na plazmatické koncentrace rosuvastatinu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} < 30 ml/min) byl zjištěn 3násobný vzestup plazmatických koncentrací rosuvastatinu a 9násobný vzestup koncentrací N-desmethylmetabolitu 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.

Hepatální poškození

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

Genetický polymorfismus

Přeměny inhibitorů HMG-CoA reduktázy, včetně rosuvastatinu, zahrnují OATP1B1 a BCRP transportní proteiny. U pacientů s SLCO1B1 (OATP1B1) a/nebo ABCG2 (BCRP) genetickým polymorfismem existuje riziko zvýšené expozice rosuvastatinu. Individuální polymorfismus SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA je spojen s přibližně 1,7násobným zvýšením expozice (AUC) rosuvastatinu, resp. 2,4násobnému zvýšení expozice ve srovnání s genotypy SLCO1B1 c.521TT nebo ABCG2 c.421CC. Tato specifická genotypizace není součástí běžné klinické praxe. Pokud je však známo, že pacient patří k těmto polymorfním typům, doporučuje se podávat nižší denní dávku přípravku rosuvastatin.

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje nenasvědčují žádnému zvláštnímu nebezpečí pro člověka na základě bezpečnostních farmakologických studií, studií na genotoxicitu a karcinogenní potenciál. Specifické testy na účinky na hERG nebyly hodnoceny. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale pozorované u zvířat při expozici podobné jako u člověka zahrnují: histopatologické změny jater ve studiích na toxicitu po opakovaném podání u myši, laboratorních 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 laboratorních potkanů, doprovázená nižším počtem vrhů, nižší hmotností vrhů a sníženým přežíváním mláďat. Tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici samic dávám, které několikanásobně převyšovaly úroveň terapeutické expozice u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných

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 opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC//Al blistr, papírová krabička

Velikost balení: 28 nebo 30 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swyssi AG

Lyoner Strasse 14,

60528 Frankfurt am Main, Německo

Tel : +49 69 66554 162

e-mail: info@swyssi.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

Datum první registrace: 1.4.2015

Datum posledního prodloužení registrace: 20.10.2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 6. 2023