

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ROVASYN 10 mg potahované tablety

ROVASYN 20 mg potahované tablety

ROVASYN 40 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ROVASYN 10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg rosuvastatinu (jako vápenatou sůl rosuvastatinu).

ROVASYN 20 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg rosuvastatinu (jako vápenatou sůl rosuvastatinu).

ROVASYN 40 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg rosuvastatinu (jako vápenatou sůl rosuvastatinu).

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy

ROVASYN 10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 96,79 mg monohydrátu laktosy.

ROVASYN 20 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 193,57 mg monohydrátu laktosy.

ROVASYN 40 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 174,98 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

ROVASYN 10 mg: růžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety, s vyražením 'ROS' nad '10' na jedné straně a bez vyražení na druhé straně. Průměr tablety 7 mm.

ROVASYN 20 mg: růžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety, s vyražením 'ROS' nad '20' na jedné straně a bez vyražení na druhé straně. Průměr tablety 9 mm.

ROVASYN 40 mg: růžové, oválné, bikonvexní potahované tablety, s vyražením 'ROS' na jedné straně a '40' na druhé straně. Rozměry 6,8 x 11,4 mm.

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 je třeba pacienta nastavit na standardní cholesterol snižující dietu, která má pokračovat i během léčby. Dávka se stanoví individuálně podle cíle léčby a klinické odpovědi pacienta v souladu s aktuálními doporučenými postupy pro léčbu.

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

Dávkování

Léčba hypercholesterolemie

Doporučená zahajovací dávka je 5 nebo 10 mg perorálně jednou denně u pacientů, kteří dosud statiny neužívali stejně jako u těch, kteří jsou převedeni 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 ke zvýšenému výskytu hlášení nežádoucích účinků při dávce 40 mg oproti nižším dávkám (viz bod 4.8) se titrace k maximální dávce 40 mg má zvažovat pouze u pacientů se závažnou hypercholesterolemií s vysokým kardiovaskulárním rizikem (zejména u pacientů s familiární hypercholesterolemií), kteří nedosahují cílového výsledku léčby při dávce 20 mg a u kterých bude prováděno pravidelné sledování (viz bod 4.4). Při zahájení dávek 40 mg se doporučuje dohled 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 by mělo být vyhrazeno pouze specialistům.

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

Heterozygotní familiární hypercholesterolemie

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

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

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

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

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

Doporučená počáteční dávka je 5 až 10 mg jednou denně podle věku, tělesné hmotnosti a předchozí zkušenosti s použitím statinů. Dávka má být dále titrována podle individuální odpovědi a tolerance pediatrickými pacienty, jak je popsáno v doporučeních pro pediatrickou populaci (viz bod 4.4), až na

maximální dávku 20 mg jednou denně. Děti a dospívající mají dodržovat standardní cholesterol snižující dietu před zahájením léčby rosuvastatinem a v této dietě pokračovat v průběhu léčby rosuvastatinem. U této populace existují pouze omezené zkušenosti s dávkami jinými než 20 mg.

Tableta 40 mg není vhodná k použití u pediatrických pacientů.

Děti mladší než 6 let

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

Dávkování u pacientů s renální insuficiencí

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je doporučená zahajovací dávka 5 mg. Dávka 40 mg je u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin kontraindikována. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je použití rosuvastatinu kontraindikováno pro všechny dávky (viz body 4.3 a 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. Zvýšená systémová expozice však byla pozorována u osob se skóre Child-Pugh 8 a 9 (viz bod 5.2). U těchto pacientů je třeba vzít v úvahu funkci ledvin (viz bod 4.4). S podáváním rosuvastatinu pacientům s Child-Pugh skóre vyšším než 9 nejsou zkušenosti. ROVASYN je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater (viz bod 4.3).

Rasa

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

Genetický polymorfismus

Specifické typy geneticky podmíněného polymorfismu mohou podmiňovat vyšší expozici rosuvastatinu (viz bod 5.2). Vyskytuje-li se u pacienta tento typ polymorfismu, doporučuje se podávat nižší denní dávku přípravku ROVASYN.

Dávkování u pacientů s predispozicí k myopatii

U pacientů s predispozicí k myopatii je doporučená zahajovací dávka 5 mg (viz bod 4.4). Dávka 40 mg je u některých z těchto pacientů kontraindikována (viz bod 4.3).

Souběžná léčba

Rosuvastatin je substrátem pro různé transportní proteiny (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rabdomyolýzy) se zvyšuje, pokud je ROVASYN 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). Pokud je to možné, je třeba hledat alternativní možnosti léčby a pokud to není možné, pak uvažovat o dočasném přerušení léčby přípravkem ROVASYN. V případech, kdy je souběžná léčba těmito přípravky s přípravkem ROVASYN nevyhnutelná, je nutné pečlivě zvažovat poměr prospěchu a rizika souběžné léčby a úpravu dávkování přípravku ROVASYN (viz bod 4.5).

Způsob podávání

Přípravek lze podávat v jakoukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

ROVASYN je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- s aktivním onemocněním jater, včetně přetrvávající nevysvětlené zvýšené koncentrace sérových transamináz a při zvýšení transamináz nad trojnásobek horního limitu normálních hodnot (ULN)
- se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min)
- s myopatií
- kteří souběžně užívají kombinaci sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).
- kteří souběžně užívají cyklosporin
- po dobu těhotenství a kojení a u žen ve fertilním věku bez přiměřených kontracepčních opatření

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

- se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min)
- 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 též body 4.4, 4.5 a 5.2.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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 ROVASYN okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

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

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 neindikoval akutní či progresivní 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 svalstvo

Účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie a vzácně rabdomyolýza, byly hlášeny u pacientů léčených rosuvastatinem při všech dávkách a zejména při dávkách vyšších než 20 mg. Byly hlášeny velmi vzácné případy rabdomyolýzy při použití ezetimibu v kombinaci s inhibitory HMG-CoA reduktázy. Nelze vyloučit farmakodynamickou interakci (viz bod 4.5) a při kombinovaném použití je nutná opatrnost.

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je četnost hlášení výskytu rabdomyolýzy v souvislosti s rosuvastatinem v peregistračním sledování vyšší u dávky 40 mg.

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 během 5–7 dní. Jestliže opakované měření potvrdí CK $5 \times \text{ULN}$, léčba se nemá zahajovat.

Před léčbou

Rosuvastatin, podobně jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, je třeba předepisovat s opatrností pacientům s predispozicí k myopatii/rabdomyolýze. Jedná se o tyto predispoziční faktory:

- poškození ledvin
- hypofunkce štítné žlázy
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičných svalových poruch
- předcházející anamnéza 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 CK $\leq 5 \times \text{ULN}$), je třeba léčbu přípravkem ROVASYN přerušit. Po úpravě hodnot CK je třeba zvážit opětovné zahájení léčby přípravkem ROVASYN 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 kreatin kinázy v průběhu léčby nebo po přerušení léčby statiny, včetně rosuvastatinu.

V klinickém hodnocení 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 má převýšit potenciální

riziko těchto kombinací. Dávka 40 mg je kontraindikovaná při souběžném užívání fibrátů (viz body 4.5 a 4.8).

Rosuvastatin se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Byly hlášeny případy rabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících současně kyselinu fusidovou a statiny (viz bod 4.5). Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů.

Léčbu statinem je možné znovu zahájit 7 dní po poslední dávce kyseliny fusidové.

Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit současné podávání statinu a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

ROVASYN 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).

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

Účinky na játra

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je třeba při podávání přípravku ROVASYN 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 ROVASYN 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 před zahájením léčby přípravkem ROVASYN vyléčit základní onemocnění.

Rasa

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

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 ROVASYN 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 ROVASYN u pacientů léčených proteázovými inhibitory. Souběžné užívání s některými proteázovými inhibitory se nedoporučuje, pokud nedojde k úpravě dávky přípravku ROVASYN (viz body 4.2 a 4.5).

Intolerance laktosy

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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 vzniku diabetes mellitus mohou vyvolat hyperglykémii do té míry, že je vhodné zahájit formální antidiabetickou léčbu. Snížení vaskulárního rizika statiny však převažuje nad tímto rizikem, a proto by nemělo být důvodem k přerušení léčby statiny. Rizikové pacienti (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 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 let. Po 2 letech léčby nebyl zjištěn vliv na růst, hmotnost, BMI nebo pohlavní dospívání (viz bod 5.1).

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

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 rosuvastatinu s léčivými přípravky, které inhibují tyto transportní proteiny, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím a zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.2, 4.4 a 4.5 Tabulka 1).

Cyklosporin

Souběžné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu vedlo k sedminásobnému zvýšení plazmatických koncentrací rosuvastatinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz Tabulka 1). Rosuvastatin je kontraindikován u pacientů léčených cyklosporinem (viz bod 4.3). Souběžné podávání rosuvastatinu 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 rosuvastatinu a některých proteázových inhibitorů je možné pouze po pečlivém zvážení úpravy dávky rosuvastatinu na základě očekávaného zvýšení expozice rosuvastatinu (viz body 4.2, 4.4 a 4.5 Tabulka 1).

Gemfibrozil a další přípravky na snížení hladiny lipidů

Současné podávání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo k 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 rosuvastatinu 10 mg a ezetimibu 10 mg vedlo k 1,2násobnému zvýšení AUC rosuvastatinu u pacientů s hypercholesterolemií (viz body 4.3 a 4.4). U těchto pacientů se léčba zahajuje dávkou 5 mg.

Antacida

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

Erythromycin

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

Enzymy cytochromu P450

Výsledky studií *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že rosuvastatin není ani inhibitorem, ani induktorem isoenzymů cytochromu P450. Kromě toho je rosuvastatin slabým substrátem pro tyto isoenzymy. 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.

Tikagrelor

Tikagrelor může způsobit renální insuficienci a může ovlivnit vylučování rosuvastatinu ledvinami, což zvyšuje riziko akumulace rosuvastatinu. V některých případech vedlo současné podávání tikagreloru a rosuvastatinu ke snížení funkce ledvin, zvýšení hladiny CPK a k rhabdomyolýze. Při současném užívání tikagreloru a rosuvastatinu se doporučuje kontrola funkce ledvin a hladiny CPK.

Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu (viz též Tabulka 1)

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

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

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

2násobné nebo více než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) OD po dobu 15 dnů	10 mg, jednorázově	7,4násobný↑
cyklosporin 75 mg BID až 200 mg BID, 6 měsíců	10 mg OD, 10 dnů	7,1násobný↑
darolutamid 600 mg BID, 5 dnů	5 mg, jednorázově	5,2násobný↑
regorafenib 160 mg OD, 14 dnů	5 mg, jednorázově	3,8násobný↑
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dnů	10 mg, jednorázově	3,1násobný↑
velpatasvir 100 mg OD	10 mg jednorázově	2,7násobný↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dnů	5 mg jednorázově	2,6násobný↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dnů	10 mg jednorázově	2,3násobný↑
glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dnů	5 mg OD, 7 dnů	2,2násobný↑
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↑
Méně než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
eltrombopag 75 mg OD, 10 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↑

2násobné nebo více než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
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 ↑**
Snížení AUC rosuvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
erythromycin 500 mg QID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	20 %↓
baikalin 50 mg TID, 14 dnů	20 mg, jednorázově	47 %↓

*Údaje uvedené jako x-násobek představují poměr mezi souběžným podáváním a samotným rosuvastatinem. Údaje uvedené jako % změna představují % rozdíl vzhledem k samotnému rosuvastatinu.

Zvýšení je uvedeno jako “↑”, , snížení jako “↓”.

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

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

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

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

Vliv rosuvastatinu na souběžně podávané léčivé přípravky

Antagonisté vitamínu K

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy může zahájení léčby přípravkem či zvýšení dávky rosuvastatinu 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 rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvětšení AUC ethinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení hladin v plazmě je třeba brát v úvahu při určení dávek perorálního kontraceptiva. U pacientek užívajících 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 léčivé přípravky

Digoxin

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

Kyselina fusidová

Riziko myopatie včetně rabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rabdomyolýza (včetně několika úmrtí).

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

Pediatrická populace

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

ROVASYN je kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení.

Těhotenství

Ženy ve fertilním věku musí používat vhodné antikoncepční metody.

Vzhledem k tomu, že cholesterol a jiné látky biosyntézy cholesterolu jsou nenahraditelné pro vývoj plodu, potenciální riziko inhibice HMG-CoA 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 tohoto přípravku, 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).

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 rosuvastatin 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 Tabulka 2 profil nežádoucích účinků rosuvastatinu. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle frekvence a podle tříd orgánových systémů.

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

Tabulka 2: Nežádoucí účinky na základě dat z klinických studií a poregistračního sledování

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce včetně angioedému		
Endokrinní poruchy	Diabetes mellitus ¹				
Psychiatrické poruchy					Deprese
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závratě			Polyneuropatie, ztráta paměti	Periferní neuropatie, poruchy spánku (včetně nespavosti a těžkých nočních snů) Myasthenia gravis
Poruchy oka					Oční forma myastenie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy					Kašel, dušnost
Gastrointestinální poruchy	Zácpa, nauzea, bolest břicha		Pankreatitida		Průjem
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšení jaterních transamináz	Žloutenka, hepatitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Svědění, rash, kopřivka			Stevens-Johnsonův syndrom, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest svalů		Poruchy svalů (včetně myositidy), rabdomyolýza, lupus-like syndrom, ruptura svalu	Bolest kloubů	Poruchy šlach, někdy komplikované rupturou, imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie
Poruchy ledvin a močových cest				Hematurie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Gynekomastie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie				Edémy
¹ Frekvence závisí na přítomnosti/nepřítomnosti rizikových faktorů (hladina glukosy nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m ² , 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 spontánnímu snížení, resp. vymizení proteinurie. Výsledky klinických studií a poregistračního sledování neukázaly příčinnou souvislost mezi proteinurií a akutním nebo progresivním onemocněním ledvin.

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

Účinky na kosterní sval

Při podávání rosuvastatinu byly ve všech dávkách, zvláště pak při dávkách >20 mg pozorovány nežádoucí účinky na kosterní sval, 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 xULN), 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 u některých statinů

- Sexuální dysfunkce.
- Výjimečné případy intersticiální plicní nemoci, zvláště 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 > 10xULN a svalové symptomy po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě (viz bod. 4.4). V ostatních ohledech byl bezpečnostní profil rosuvastatinu podobný u dětí a 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 předávkování. Pokud dojde k předávkování, léčebná opatření by měla být symptomatická a podle potřeby podpůrná. Je nutné sledovat funkce jater a hladinu kreatinkinázy. Hemodialýza pravděpodobně nemá význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory HMG-CoA reduktázy

ATC kód: C10A A07

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

Rosuvastatin 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). Rosuvastatin 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 i nadále.

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 Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS, 1998); asi 80 % pacientů léčených dávkou 10 mg dosáhlo cílové hodnoty LDL-C podle EAS (< 3 mmol/l).

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

V rámci titrace vhodné dávky přípravku v otevřené studii byla hodnocena odpověď 42 pacientů (včetně 8 pediatrických pacientů) s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie na rosuvastatin 20–40 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 rosuvastatinem 40 mg. Rosuvastatin 40 mg by měl 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 pacientoroků 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 pacientoroků. Celková mortalita se v této vysoce rizikové skupině nezměnila ($p = 0,076$).

Ve studii JUPITER bylo celkem 6,6 % pacientů ve skupině užívající rosuvastatin a 6,2 % pacientů, 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 10–17 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 10–13 let a přibližně 17 % ve stádiu II, 18 % ve stádiu III, 40 % ve stádiu IV a 25 % ve stádiu V podle Tannera.

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

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

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

Rosuvastatin byl též studován v 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 srovnatelné 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 rosuvastatinu je asi 134 l. Přibližně 90 % rosuvastatinu se váže na plazmatické bílkoviny, především albumin.

Biotransformace

Rosuvastatin je částečně metabolizován (asi 10 %). Studie *in vitro* zaměřené na metabolismus s použitím lidských hepatocytů ukazují, že rosuvastatin je slabým substrátem pro cytochrom P450. Hlavním zúčastněným isoenzymem je CYP2C9, v menší míře 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavní identifikované metabolity jsou N-desmetylmethylmetabolit a lakton. N-desmetylmethylmetabolit je přibližně o 50 % méně účinný ve srovnání s rosuvastatinem, lakton je považován za klinicky neúčinný. Inhibitori 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. Farmakokinetika rosuvastatinu u dětí a dospívajících s heterozygotní familiární hypercholesterolemií byla obdobná jako u dospělých dobrovolníků (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 insuficience

V klinickém hodnocení u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin bylo zjištěno, že mírná až středně závažná renální insuficience neměla vliv na plazmatické koncentrace rosuvastatinu. U pacientů s těžkou renální insuficiencí ($ClCr < 30$ ml/min) byl zjištěn 3násobný vzestup plazmatických koncentrací rosuvastatinu a 9násobný vzestup koncentrací N-desmetylmethylmetabolitu ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Plazmatické koncentrace rosuvastatinu v rovnovážném stavu u jedinců na hemodialýze byly přibližně o 50 % vyšší v porovnání se zdravými dobrovolníky.

Hepatální insuficience

Ve studii u pacientů s různým stupněm jaterního poškození 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 ROVASYN.

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje nenasvědčují žádnému zvláštnímu nebezpečí pro člověka na základě bezpečnostních farmakologických studií, studií na genotoxicitu a karcinogenní potenciál. Specifické testy na účinky na hERG nebyly hodnoceny. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale pozorované u zvířat při expozici podobné jako u lidí zahrnují: histopatologické změny jater ve studiích na toxicitu po opakovaném podání u myši, potkanů a v menší míře na žlučník u psů, ale nikoliv u opic, pravděpodobně v důsledku farmakologického působení rosuvastatinu. U opic a psů byla ve vyšších dávkách pozorována testikulární toxicita. Reprodukční toxicita byla pozorována u potkanů, doprovázená nižším počtem vrhů, nižší hmotností vrhů a sníženým přežíváním mláďat. Tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici samic dávám, které několikanásobně převyšovaly úroveň terapeutické expozice u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, kros повідon typ A, granulovaná mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktosy, magnesium-stearát

Potah tablety

Hypromelosa, oxid titaničitý (E171), monohydrát laktosy, triacetin, červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA-Al-PVC/Al blistry

K dispozici jsou velikosti balení 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 a 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., Konstantinoupoleos 1-10, 3011 Limassol, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

ROVASYN 10 mg potahované tablety: 31/483/13-C

ROVASYN 20 mg potahované tablety: 31/484/13-C

ROVASYN 40 mg potahované tablety: 31/485/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 12. 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 1. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 7. 2026