

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ROSUCARD 10 mg potahované tablety

ROSUCARD 20 mg potahované tablety

ROSUCARD 40 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ROSUCARD 10 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje rosuvastatinum calcicum 10,4 mg, což odpovídá rosuvastatinum 10 mg;

ROSUCARD 20 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje rosuvastatinum calcicum 20,8 mg, což odpovídá rosuvastatinum 20 mg;

ROSUCARD 40 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje rosuvastatinum calcicum 41,6 mg, což odpovídá rosuvastatinum 40 mg.

Pomocná látka: monohydrát laktosy

ROSUCARD 10 mg potahované tablety obsahuje 60 mg monohydrátu laktosy

ROSUCARD 20 mg potahované tablety obsahuje 120 mg monohydrátu laktosy

ROSUCARD 40 mg potahované tablety obsahuje 240 mg monohydrátu laktosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

ROSUCARD 10 mg potahované tablety: světle růžové, potahované, oválné, bikonvexní tablety s půlicí rýhou. Tabletou lze dělit na dvě stejné poloviny.

ROSUCARD 20 mg potahované tablety: růžové, potahované, oválné, bikonvexní tablety

ROSUCARD 40 mg potahované tablety: tmavě růžové, potahované, oválné, bikonvexní tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypercholesterolémie

Dospělí, dospívající a děti od 10 let s primární hypercholesterolémií (typ IIa s výjimkou heterozygotní familiární hypercholesterolémie) nebo smíšené dyslipidémie (typ IIb) jako doplněk k dietním opatřením v případech, kdy odpověď na samotnou dietu a nefarmakologickou léčbu (např. cvičení, redukce tělesné hmotnosti) není uspokojivá.

Léčba homozygotní familiární hypercholesterolémie jako doplněk diety nebo jiné hypolipidemické léčby (např. LDL aferézy), 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 hypolipidemickou dietu, která by měla pokračovat i v průběhu farmakologické léčby.

Dávkování přípravku je individuální v závislosti na cíli léčby a odpovědi pacienta na léčbu v souladu s platnými směrnici pro léčbu.

Rosuvastatin lze podávat kdykoliv v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo.

Léčba hypercholesterolémie

Doporučená počáteční dávka je 5 nebo 10 mg perorálně jednou denně u pacientů, kteří ještě statiny neužívali i u pacientů, kteří přecházejí z jiného inhibitoru HMG-CoA reductázy.

Pro dávkování 5 mg může být použita rozpůlená 10 mg tableta s půlicí rýhou

Počáteční dávka se má zvolit na základě hladiny cholesterolu pacienta a kardiovaskulárního rizika, stejně jako na základě rizika možných nežádoucích účinků (viz bod 4.4 a 4.8). V případě potřeby je možné dávku po 4 týdnech podávání zvýšit na další dávkovou hladinu (viz bod 5.1).

Vzhledem k množícím se hlášením nežádoucích účinků s dávkou 40 mg ve srovnání s nižšími dávkami (viz bod 4.8) titrace dávky na maximální dávku 40 mg přichází v úvahu pouze u pacientů s těžkou hypercholesterolémií s vysokým kardiovaskulárním rizikem (zejména familiární hypercholesterolémií), u kterých nebylo při podávání dávky 20 mg po dobu dalších 4 týdnů dosaženo léčebného cíle. Tito pacienti mají být pravidelně sledováni (viz bod 4.4). Doporučuje se kontrola u specialisty v případě, že se přechází na dávku 40 mg.

Prevence kardiovaskulárních příhod

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

Pediatrická populace

Pediatrické použití přípravku by mělo být vyhrazeno pouze specialistům.

Děti a adolescenti ve věku 10 až 17 let (chlapci podle Tannera II a vyšší; dívky alespoň 1 rok po první menstruaci)

U dětí a adolescentů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií je obvyklá počáteční dávka 5 mg denně. Obvyklé rozmezí dávek je 5-20 mg jednou denně. 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. Bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 20 mg nebyla v této populaci studována.

40 mg tablety nejsou vhodné k použití u pediatrických pacientů.

Děti mladší než 10 let

Zkušenosti u dětí mladších než 10 let jsou omezeny na malý počet dětí (ve věku 8 až 10 let) s homozygotní familiární hypercholesterolemií. Z tohoto důvodu se nedoporučuje podávat rosuvastatin dětem mladším než 10 let.

Starší pacienti:

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

Pacienti s renální insuficiencí:

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

Pacienti s hepatální insuficiencí:

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

Rasa

U asijských pacientů byla pozorována zvýšená systémová expozice (viz bod 4.4 a 5.2). Doporučovaná počáteční dávka u pacientů s asijskými předky je 5 mg. Dávka 40 mg je u těchto pacientů kontraindikována.

Dávkování u pacientů s predispozicí k myopatii

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

4.3 Kontraindikace

Rosuvastatin je kontraindikován:

- u pacientů s přecitlivělostí na rosuvastatin nebo kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku,
- u pacientů s aktivním onemocněním jater, včetně přetrvávající nevysvětlené zvýšené koncentrace sérových transamináz a při zvýšení transamináz nad trojnásobek horní hranice normy,
- u pacientů se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min),
- u pacientů s myopatií,
- u pacientů, kteří užívají cyklosporin,
- po dobu těhotenství a kojení a u žen ve fertilním věku neužívajících účinná kontracepční opatření.

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

- se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min),
- s hypofunkcí štítné žlázy,
- s osobní nebo rodinnou anamnézou dědičných muskulárních poruch,
- s předcházející anamnézou muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy nebo fibrátů,
- nadměrně požívajících alkohol
- u kterých může dojít k vzestupu plazmatických hladin

- asijského původu
- souběžně užívajících fibráty (viz bod 4.4, 4.5 a 5.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky na ledviny

U pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin ve vyšších dávkách, především 40 mg, byla při vyšetření moči diagnostickými proužky zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu a ve většině případů šlo o proteinurii transientní a intermitentní. Nález ve většině případů nevedl k akutnímu či progresivnímu onemocnění ledvin (viz bod 4.8). Během poregistračního sledování byla četnost hlášení závažných nežádoucích účinků 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 svalstvo, např. myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýza. Velmi vzácně byl hlášen výskyt rhabdomyolýzy při užívání ezetimibu v kombinaci s inhibitory HMG-CoA reductázy. Není možné vyloučit farmakodynamickou interakci a je třeba opatrnost při souběžném použití (viz bod 4.5). Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy, je četnost hlášení výskytu rhabdomyolýzy v souvislosti s rosuvastatinem v poregistračním sledování vyšší u dávky 40 mg.

Stanovení kreatinkinázy:

Kreatinkináza (CK) se nemá stanovovat po fyzické námaze nebo za přítomnosti jiné možné příčiny zvýšení hodnot CK, která může zkreslit výsledek. Pokud jsou hodnoty CK významně zvýšené (>5xULN), je třeba kontrolu opakovat v průběhu 5-7 dní. Jestliže opakovaná kontrola potvrdí CK >5xULN, léčba se nemá zahajovat.

Před léčbou:

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

- poškozením ledvin,
- hypofunkcí štítné žlázy,
- osobní nebo rodinnou anamnézou dědičných svalových poruch, předcházející anamnézou muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy nebo fibrátů,
- nadměrné požívání alkoholu
- věk nad 70 let,
- stavy, při kterých může dojít k zvýšení plazmatických hladin (viz bod 5.2).,
- souběžné užívání fibrátů.

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

V průběhu léčby:

Pacienty je třeba požádat, aby okamžitě hlásili nevysvětlitelné bolesti svalů nebo svalovou slabost a křeče, zvláště pokud jsou spojeny s malátností a horečkou. U těchto pacientů je třeba stanovit hladinu kreatinkinázy. Jestliže dojde k výraznému vzestupu hladiny kreatinkinázy (>5xULN), anebo jsou svalové příznaky závažné, případně působí problémy během dne (i když jsou hodnoty CK ≤ 5xULN), je třeba léčbu rosuvastatinem přerušit. Po odeznění

symptomů a úpravě hodnot CK je třeba zvážit opětovné zahájení léčby rosuvastatinem, nebo alternativním inhibítorem HMG-CoA reduktázy v nejnižší dávce a důkladně pacienta sledovat. U asymptomatických pacientů není potřeba pravidelně sledovat hodnoty CK.

V klinickém hodnocení přípravku na malém počtu pacientů nebylo v kombinaci s jinou léčbou prokázáno zesílení nežádoucích účinků na kosterní svalstvo. Nicméně, u pacientů, kteří užívali jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy spolu s deriváty kyseliny fibrové včetně gemfibrozilu, s cyklosporinem, kyselinou nikotinovou, azolovými antibiotiky, inhibitory proteáz a makrolidovými antibiotiky byl pozorován zvýšený výskyt myositidy a myopatií.

Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, jestliže se podává souběžně s některými inhibitory HMG-CoA reduktázy. Proto se nedoporučuje kombinace 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 bod 4.5 a 4.8).

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

Účinky na játra:

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je třeba 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 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 peregistračním sledování byla vyšší u dávek 40 mg.

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

Rasa:

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

Inhibitory proteáz:

Souběžné užívání přípravku s inhibitory proteáz se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Intersticiální plicní onemocnění

V souvislosti s užíváním statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz sekce 4.8). Mezi nejčastější projevy tohoto onemocnění patří: dyspnoe, neproduktivní kašel a zhoršení celkového stavu (únava, ztráta hmotnosti a horečka). Terapie statiny musí být přerušena při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění.

Diabetes mellitus

U pacientů majících hodnoty glykémie nalačno v rozmezí 5.6 až 6.9 mmol/l byla léčba rosuvastatinem spojena se zvýšeným rizikem rozvoje diabetes mellitus (viz. bod 4.8).

Pediatriká populace

Hodnocení linearity růstu (výšky), hmotnosti, BMI (indexu tělesné hmotnosti) a sekundárních znaků pohlavního dospívání podle Tannera u pediatrických pacientů ve věku 10 až 17 let, kteří užívali rosuvastatin, je omezeno na období 1 roku. Po 52 týdnech léčby nebyl zjištěn vliv na růst, hmotnost, BMI nebo pohlavní dospívání (viz bod 5.1). Zkušenosti z klinického hodnocení u dětí a dospívajících jsou omezené a dlouhodobé účinky léčby rosuvastatinem (> 1 rok) na průběh puberty nejsou známy.

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

Přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnou dědičnou poruchou intolerance galaktosy, hereditární laktázovou deficiencí nebo malabsorpcí glukosy-galaktosy by neměli tento přípravek užívat.

4.5, Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Cyklosporin:

Souběžné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu vedlo k sedminásobnému zvýšení plazmatických koncentrací rosuvastatinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz bod 4.3). Současné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu nemělo vliv na plazmatické koncentrace cyklosporinu.

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) vést ke zvýšení protrombinového času (INR). Přerušování léčby přípravkem nebo snížení dávky může vést ke snížení INR. Za těchto okolností je vhodná kontrola INR.

Gemfibrozil a další přípravky na snížení lipidů:

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

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

Ezetimib:

Souběžné užívání rosuvastatinu a ezetimibu nevyvolalo žádné změny v AUC a $C_{(max)}$ u obou léčiv. Farmakodynamické interakce vyjádřené jako nežádoucí účinky však nemohou být vyloučeny (viz bod 4.4).

Proteázové inhibitory:

Souběžné užívání rosuvastatinu a inhibitoru proteázy může značně zvýšit expozici rosuvastatinu, i když je mechanismus interakce neznámý. Ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky se souběžné užívání 20 mg rosuvastatinu a kombinačního přípravku dvou inhibitorů proteázy (400 mg lopinavir/100 mg ritonavir) projevilo dvojnásobným zvýšením $AUC_{(0-24)}$ a pětinasobným zvýšením $C_{(max)}$. U pacientů s HIV, kteří užívají

inhibitory proteázy, se užívání rosuvastatinu nedoporučuje (viz bod 4.4).

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 $AUC_{(0-t)}$ a 30% snížení hodnoty C_{max} rosuvastatinu. Příčinou této interakce může být zvýšení motility střeva vyvolané erythromycinem.

Perorální kontraceptiva/substituční hormonální léčba:

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

Jiná léčiva:

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

Enzymy cytochromu P450:

Výsledky studií *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že rosuvastatin není ani inhibitorem, ani induktorem izoenzymů cytochromu P450. Kromě toho je rosuvastatin slabým substrátem pro tyto izoenzymy. Mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) nebyly pozorovány žádné interakce. Současné podávání itraconazolu (inhibitor CYP3A4) a rosuvastatinu vedlo k 28% zvýšení AUC rosuvastatinu. Toto zvýšení se nepovažuje za klinicky významné. Lékové interakce v souvislosti s metabolismem zprostředkovaným cytochromem P450 se proto neočekávají.

4.6 Těhotenství a kojení

Rosuvastatin může způsobovat závažné kongenitální defekty, pokud je podáván během těhotenství.

Rosuvastatin je kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat vhodné antikoncepční metody.

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

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky 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 během léčby může objevit závrať.

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. Frekvence výskytu nežádoucích účinků je vyjádřena následovně:

Velmi časté: ($\geq 1/10$), časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Reakce přecitlivělosti včetně angioedému
Endokrinní poruchy	Časté	Diabetes mellitus ¹
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy Závratě
Gastrointestinální poruchy	Časté	Zácpa, nauzea Bolest břicha
	Vzácné	Pankreatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Pruritus Vyrážka Urtikárie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:	Časté	Myalgie
	Vzácné	Myopatie (včetně myositis) Rhabdomyolýza
Celkové poruchy a jinde nezařazené poruchy	Časté	Astenie

¹ Pozorováno ve studii JUPITER (celková hlášená frekvence 2,8 % u rosuvastatinu a 2,3 % u placebo) většinou u pacientů s hladinou glukosy nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l.

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy je výskyt nežádoucích účinků častější se zvyšující se dávkou přípravku.

Účinky na ledviny:

U pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin, byla při vyšetření moči pomocí diagnostických proužků zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu. Změna z negativního nálezu, resp. stopového množství bílkoviny na ++ či více křížů v určitém časovém období léčby byla pozorována v méně než 1 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 10 a 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 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 svalstvo:

Při podávání rosuvastatinu byly ve všech dávkách, zvláště pak při dávkách > 20 mg pozorovány nežádoucí účinky na kosterní sval, tj. myalgie, myopatie (včetně myozitidy) a vzácně rhabdomyolýza.

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

Účinky na játra:

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

Poregistrační sledování:

Během poregistračního sledování rosuvastatinu byly hlášeny následující nežádoucí účinky, které nejsou uvedeny výše:

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinky
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Kašel, dušnost
Gastrointestinální poruchy	Není známo	Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Zvýšené jaterní transaminázy
	Velmi vzácné	Žloutenka Hepatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Vzácné	Bolesti kloubů
Poruchy nervového systému	Velmi vzácné	Polyneuropatie Ztráta paměti
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Hematurie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Není známo	Stevens-Johnsonův syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo	edémy

¹ Pozorováno ve studii JUPITER (celková hlášená četnost výskytu 2.8 % u pacientů léčených rosuvastatinem a 2.3 % u pacientů léčených placebem), většinou u pacientů majících hodnoty glykémie nalačno v rozmezí 5.6 až 6.9 mmol/l.

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

V souvislosti s užíváním některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

- Poruchy spánku, včetně nespavosti a nočních můr
- Ztráta paměti
- Sexuální dysfunkce
- Deprese
- Výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz.bod 4.4)

Pediatrická populace

V klinické studii u dětí a adolescentů, 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). V ostatních ohledech byl bezpečnostní profil rosuvastatinu podobný u dětí a adolescentů jako u dospělých.

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 kreatininkázy. 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-cholesterolu, celkového cholesterolu, triglyceridů a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Snižuje také hladiny ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (viz Tabulka 1). Rosuvastatin snižuje poměr LDL-C/HDL-C, celkový C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a ApoB/ApoA-I.

Tabulka 1: Na dávce závislá odpověď pacientů s primární hypercholesterolémií (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:

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

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

V rámci titrace vhodné dávky přípravku v otevřené studii byla hodnocena odpověď 42 pacientů s homozygotní formou familiární hypercholesterolémie na rosuvastatin 20 mg až 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, dvojitě 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 (145,5 mg/dl) a subklinickými známkami aterosklerózy (měření 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 minus 0,0014 mm/rok (- 0,12 %/rok, nevýznamný rozdíl) pro rosuvastatin oproti progresi plus 0,0131 mm/rok (1,12 %/rok, $p < 0,0001$) pro placebo. Dosud nebyla zjištěna přímá korelace mezi snížením CIMT a snížením rizika kardiovaskulárních příhod. Studovaná populace ve studii METEOR byla charakterizována nízkým rizikem ischemické choroby srdeční a nepředstavuje tak reprezentativní populaci pro léčbu rosuvastatinem 40 mg. Dávka 40 mg má být předepisována pouze pacientům s těžkou hypercholesterolémií 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 slepé randomizované multicentrické placebem kontrolované 12týdenní studii ($n = 176$, 97 chlapců a 79 dívek) následované 40týdenní ($n = 173$, 96 chlapců a 77 dívek) otevřenou fází studie s titrací dávky rosuvastatinu byl podáván rosuvastatin v dávce 5, 10 nebo 20 mg denně nebo placebo dětem ve věku 10-17 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 %, 18 %, 40 % resp. 25 % ve stádiu II, III, IV resp. 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 z 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). Zkušenosti u dětí a dospívajících z klinických studií jsou omezené a dlouhodobé účinky rosuvastatinu (> 1 rok) na průběh puberty jsou neznámé. Tato klinická studie ($n = 176$) není vhodná ke srovnání vzácných nežádoucích příhod.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Maximální plasmatické koncentrace rosuvastatinu po perorálním podání je dosaženo za

5 hodin. Absolutní biologická dostupnost je asi 20 %.

Distribuce:

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

Metabolismus:

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.

Vylučování:

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

Linearita:

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

Zvláštní populace

Věk a pohlaví:

Věk a pohlaví nemá u dospělých vliv na farmakokinetiku rosuvastatinu. Farmakokinetika rosuvastatinu u dětí a adolescentů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií byla obdobná jako u dospělých dobrovolníků (viz „Pediatriká 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 ani N-desmetylm metabolitu. U pacientů s těžkou renální insuficiencí (Cl_{cr} < 30 ml/min) byl zjištěn trojnásobný vzestup plazmatických koncentrací rosuvastatinu a devítinásobný vzestup koncentrací N-desmetylm metabolitu 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-Pughovým skóre 7 a méně. U dvou jedinců s Child-Pughovým skóre 8 a 9 byla systémová expozice rosuvastatinu nejméně dvojnásobná ve srovnání s jedinci s nižším skóre. Nejsou žádné zkušenosti u pacientů s Child-Pughovým skóre vyšším než 9.

Pediatrická populace:

Farmakokinetické parametry u pediatrické populace s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku 10 až 17 let nebyly zcela charakterizovány. V malé farmakokinetické studii s rosuvastatinem (podávaným jako tablety) u 18 pediatrických pacientů bylo prokázáno, že expozice pediatrických pacientů je srovnatelná s expozicí dospělých. Výsledky dále ukazují, že nelze očekávat velké proporcionální odchylky v závislosti na podané dávce.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje nenasvědčují žádnému zvláštnímu nebezpečí pro člověka na základě bezpečnostních farmakologických studií, studií toxicity opakovaných dávek, studií na genotoxicitu a karcinogenní potenciál. V prenatalních a postnatalních studiích u potkanů byla prokázána reprodukční toxicita, nižším počtem vrhů, hmotností vrhů a přežíváním mláďat. Tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici samic dávkám, které několikanásobně převyšovaly úroveň terapeutické expozice u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

monohydrát laktosy

mikrokrystalická celulosa

sodná sůl kroskarmelosy

koloidní bezvodý oxid křemičitý

magnesium-stearát

Obal:

hypromelosa 2910/5
makrogol 6000
oxid titaničitý (E171)
mastek
červený oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

OPA/Al/PVC/AL blistr, krabička.

Velikost balení: 28, 30, 84, 90 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku (a pro zacházení s ním)

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s., Praha, Česká republika

8.REGISTRAČNÍ ČÍSLA

ROSUCARD 10 mg:31/168/10-C

ROSUCARD 20 mg: 31/169/10-C

ROSUCARD 40 mg: 31/170/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10.2.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

9.3.2011