

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rosuvastatin TAD 5 mg potahované tablety  
Rosuvastatin TAD 10 mg potahované tablety  
Rosuvastatin TAD 15 mg potahované tablety  
Rosuvastatin TAD 20 mg potahované tablety  
Rosuvastatin TAD 30 mg potahované tablety  
Rosuvastatin TAD 40 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu).  
Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu).  
Jedna potahovaná tableta obsahuje 15 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu).  
Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu).  
Jedna potahovaná tableta obsahuje 30 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu).  
Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu).

#### Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta 5 mg obsahuje 41,9 mg laktosy.  
Jedna potahovaná tableta 10 mg obsahuje 41,9 mg laktosy.  
Jedna potahovaná tableta 15 mg obsahuje 62,9 mg laktosy.  
Jedna potahovaná tableta 20 mg obsahuje 83,8 mg laktosy.  
Jedna potahovaná tableta 30 mg obsahuje 125,7 mg laktosy.  
Jedna potahovaná tableta 40 mg obsahuje 167,6 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

5 mg: Bílé, kulaté (průměr 7 mm), mírně bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami a s vyraženým číslem 5 na jedné straně.  
10 mg: Bílé, kulaté (průměr 7,5 mm), mírně bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami a s vyraženým číslem 10 na jedné straně.  
15 mg: Bílé, kulaté (průměr 9 mm), mírně bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami a s vyraženým číslem 15 na jedné straně.  
20 mg: Bílé, kulaté (průměr 10 mm) potahované tablety se zkosenými hranami.  
30 mg: Bílé, bikonvexní potahované tablety tvaru tobolek s půlicími rýhami na obou stranách (rozměry 15×8 mm). Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.  
40 mg: Bílé, bikonvexní potahované tablety tvaru tobolek (rozměry 16×8,5 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 způsoby léčby nedoporučují.

#### Prevence kardiovaskulárních příhod

Prevence těžkých 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**

#### Dávkování

Před zahájením léčby je třeba pacienta nastavit na standardní cholesterol snižující dietu, která by měla během léčby pokračovat. Dávka by se měla stanovit individuálně podle cíle terapie a odpovědi pacienta v souladu s platnými směrnici pro léčbu.

Rosuvastatin TAD se může podávat v kteroukoli denní dobu, s jídlem i bez jídla.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny síly přípravku Rosuvastatin TAD.

#### **Léčba hypercholesterolemie**

Doporučená počáteční dávka je 5 nebo 10 mg perorálně jednou denně u pacientů, kteří dosud statiny neužívali nebo i 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) by se titrace k dávce 30 mg nebo až k maximální dávce 40 mg měla uvažovat pouze u pacientů s těžkou 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 30 mg a 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 má být vyhrazeno pouze specialistům.

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

##### *Heterozygotní familiární hypercholesterolemie*

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

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

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

#### *Homozygotní familiární hypercholesterolemie*

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

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

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

Tablety 30 mg a 40 mg nejsou vhodné 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 přípravek Rosuvastatin TAD dětem mladším než 6 let.

#### Starší pacienti

U pacientů > 70 let se doporučuje počáteční dávka 5 mg (viz bod 4.4). Ve vztahu k věku není nutná žádná další úprava dávky.

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Doporučená počáteční dávka u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin je 5 mg (clearance kreatininu < 60 ml/min). Dávky 30 mg a 40 mg jsou u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin kontraindikovány. Použití přípravku Rosuvastatin TAD u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je kontraindikováno pro všechny dávky (viz bod 4.3 a bod 5.2).

#### Dávkování u pacientů s poruchou funkce jater

U pacientů s Child-Pugh skóre 7 nebo nižším nedošlo ke zvýšení systémové expozice rosuvastatinu. Nicméně zvýšená systémová expozice byla pozorována u pacientů s Child-Pugh skóre 8 a 9 (viz bod 5.2). U těchto pacientů má být zváženo posouzení funkce ledvin (viz bod 4.4). Nejsou žádné zkušenosti s pacienty s Child-Pugh skóre nad 9. Přípravek Rosuvastatin TAD 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). Pro pacienty s asijskými předky je doporučená počáteční dávka 5 mg. Dávky 30 mg a 40 mg jsou u těchto pacientů kontraindikovány.

#### Genetické polymorfismy

Bylo prokázáno, že genotypy SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC a ABCG2 (BCRP) c.421AA jsou

spojeny se zvýšením expozice rosuvastatinu. U pacientů, o kterých je známo, že mají genotyp c.521CC nebo c.421AA, se doporučuje polovina obvykle doporučené dávky a maximální dávka jednou denně 20 mg přípravku Rosuvastatin TAD (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

#### Dávkování u pacientů s predispozicí k myopatii

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

Dávky 30 mg a 40 mg jsou u některých z těchto pacientů kontraindikovány (viz bod 4.3).

#### Souběžná léčba

Rosuvastatin je substrátem různých transportních proteinů (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rabdomyolýzy) se zvyšuje, pokud je rosuvastatin podáván souběžně s některými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci rosuvastatinu v důsledku interakcí s těmito transportními proteiny (např. cyklosporin, tikagrelor a některé inhibitory proteázy včetně kombinací ritonaviru s atazanavirem, lopinavirem, a/nebo tipranavirem; viz body 4.4 a 4.5). Kdykoli je to možné, je třeba zvážit alternativní možnosti léčby, a pokud je to nutné, zvážit dočasné ukončení léčby rosuvastatinem. V situacích, kdy je souběžné podávání těchto léčivých přípravků s rosuvastatinem nezbytné, mají být pečlivě zváženy přínos a riziko souběžné léčby a úprava dávkování rosuvastatinu (viz bod 4.5).

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Rosuvastatin TAD je kontraindikován:

- u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- u pacientů s aktivním onemocněním jater včetně nevysvětlitelné přetrvávající zvýšené koncentrace sérových aminotransferáz a při zvýšení sérových aminotransferáz překračujících trojnásobek horního limitu normálních hodnot (ULN);
- u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min);
- u pacientů s myopatií;
- u pacientů, kteří souběžně užívají kombinaci sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5),
- u pacientů dostávajících souběžně cyklosporin;
- během těhotenství a laktace u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají příslušná antikoncepční opatření.

Dávky 30 mg a 40 mg jsou kontraindikovány u pacientů s predispozicí k myopatii/rabdomyolýze. Takové faktory zahrnují:

- středně těžké zhoršení renální funkce (clearance kreatininu < 60 ml/min);
- hypothyroidismus;
- osobní nebo rodinnou anamnézu dědičných poruch svalstva;
- předcházející anamnézu muskulární toxicity po podání jiného inhibitoru HMG-CoA reduktázy nebo fibrátů;
- nadměrné pití alkoholu;
- situace, při kterých může nastat zvýšení plazmatických hladin;
- asijský původ;
- souběžné užívání fibrátů.

(viz body 4.4, 4.5 a 5.2)

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Účinky na ledviny

U pacientů léčených vysokými dávkami rosuvastatinu, zejména 40 mg, byla pomocí diagnostických proužků zjištěna proteinurie většinou tubulárního původu, která byla ve většině případů přechodného nebo občasného charakteru. Nebylo zjištěno, že by proteinurie byla známkou akutního nebo progresivního renálního onemocnění (viz bod 4.8). Frekvence hlášení těžkých renálních nežádoucích účinků po uvedení na trh je vyšší při dávce 40 mg. Během rutinního sledování je vhodné u pacientů léčených dávkou 30 mg nebo 40 mg zvážit vyšetření renálních funkcí.

### Účinky na kosterní svalstvo

Účinky na kosterní svalstvo, například myalgie, myopatie a vzácně rabdomyolýza, byly hlášeny u pacientů léčených rosuvastatinem při všech dávkách a zejména při dávkách > 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 poregistračním sledování vyšší u dávky 40 mg.

### Stanovení kreatinkinázy

Kreatinkináza (CK) se nemá stanovovat po namáhavém cvičení nebo za přítomnosti některé pravděpodobné alternativní příčiny zvýšení hladin CK, která může ovlivnit interpretaci výsledků. Pokud jsou významně zvýšené výchozí hladiny CK (> 5×ULN) je třeba provést ověřovací test během 5–7 dnů. Pokud opakovaný test potvrzuje výchozí hladiny CK > 5×ULN, nemá se léčba zahajovat.

### Před léčbou

Přípravek Rosuvastatin TAD, podobně jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, je třeba předepisovat s opatrností u pacientů s predispozicí k myopatii/rabdomyolýze. Takové faktory zahrnují:

- poruchu funkce ledvin;
- hypothyroidismus;
- osobní nebo rodinnou anamnézu dědičných poruch svalstva;
- předcházející anamnézu muskulární toxicity jiného inhibitoru HMG-CoA reduktázy nebo fibrátu;
- nadměrné pití alkoholu;
- věk > 70 let;
- situace, při kterých může nastat zvýšení hladin v krevní plazmě (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 klinické sledování. Pokud jsou výchozí hladiny CK významně zvýšené (> 5×ULN), nemá se léčba zahajovat.

### Během léčby

Pacienti mají být požádáni, aby ihned hlásili nevysvětlitelnou svalovou bolest, slabost nebo křeče, zejména pokud jsou spojené s nevolností nebo zvýšenou teplotou. U těchto pacientů by se měla stanovit hladina CK. Pokud jsou hladiny CK význačně zvýšené (> 5×ULN) nebo pokud jsou svalové symptomy závažné a způsobují během dne obtíže (dokonce i když jsou hladiny CK ≤ 5×ULN), je třeba terapii přerušit. Pokud symptomy odezní a hladiny CK se vrátí k normálu, je třeba zvážit opětovné zahájení léčby přípravkem Rosuvastatin TAD nebo alternativním inhibitorem HMG-CoA reduktázy v nejnižší dávce a pečlivě pacienta sledovat. U asymptomatických pacientů není potřeba pravidelně sledovat hladinu CK. Velmi vzácně byly hlášeny případy imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu léčby nebo po ukončení léčby statiny, včetně rosuvastatinu. IMNM je klinicky charakterizována proximální svalovou slabostí a zvýšením sérové kreatinkinázy, které přetrvávají navzdory přerušení léčby statiny.

V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenii (viz bod 4.8). Přípravek Rosuvastatin TAD musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

V klinickém hodnocení přípravku na malém počtu pacientů nebylo v kombinaci rosuvastatinu s jinou léčbou prokázáno zesílení nežádoucích účinků na kosterní sval. Byl však pozorován zvýšený výskyt myositidy a myopatie u pacientů dostávajících jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy spolu s deriváty kyseliny fibrové (například gemfibrozil), cyklosporinem, kyselinou nikotinovou, azolovými antymykotiky, proteasovými inhibitory a makrolidovými antibiotiky. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie při souběžném podávání s některými inhibitory HMG-CoA reduktázy. Proto se nedoporučuje kombinace přípravku Rosuvastatin TAD a gemfibrozilu. Přínos další úpravy hladin lipidů souběžným podáváním přípravku Rosuvastatin TAD a fibrátů nebo niacinu by měl převýšit potenciální riziko těchto

kombinací. Dávky 30 a 40 mg jsou se souběžným užíváním fibrátu kontraindikovány (viz bod 4.5 a bod 4.8.).

Rosuvastatin se nesmí podávat souběžně 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 souběžně 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 sedm 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 souběžné podávání přípravku Rosuvastatin TAD a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Rosuvastatin TAD 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 rabdomyolýzy (například sepse, hypotenze, velký chirurgický zákrok, trauma, závažné metabolické, endokrinní a elektrolytové poruchy; nebo nekontrolované záchvaty).

#### 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 (viz bod 4.8). Při předepisování mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující výskyt této reakce, je nutné podávání přípravku Rosuvastatin TAD okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

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

#### Účinky na játra

Podobně, jako je tomu při použití jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy, je třeba přípravek Rosuvastatin TAD používat s opatrností u pacientů, kteří konzumují nadměrná množství alkoholických nápojů a/nebo kteří mají v anamnéze onemocnění jater.

Doporučuje se, aby se testy jaterních funkcí prováděly před zahájením léčby a 3 měsíce po nasazení léčby. Podávání přípravku Rosuvastatin TAD se má přerušit nebo se má dávka snížit, pokud je hladina sérových aminotransferáz vyšší než trojnásobek horní meze normálních hodnot. Četnost hlášení výskytu těžkých jaterních nežádoucích účinků (většinou zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz) v poregistračním sledování byla vyšší u dávek 40 mg.

U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypothyroidismem nebo nefrotickým syndromem je třeba před zahájením léčby přípravkem Rosuvastatin TAD vyléčit základní onemocnění.

#### Rasa

Farmakokinetické studie ukazují zvýšenou systémovou expozici u osob asijského původu ve srovnání s příslušníky bílé (kavkazské) rasy (viz bod 4.2, bod 4.3 a bod 5.2).

#### Inhibitory proteáz

Zvýšená systémová expozice rosuvastatinu byla pozorována u subjektů užívajících rosuvastatin souběžně s různými inhibitory proteázy v kombinaci s ritonavirem. Pozornost má být věnována jak prospěchu snižování hladiny lipidů pomocí rosuvastatinu u pacientů s HIV léčených inhibitory proteázy, tak potenciálnímu zvýšení plazmatické koncentrace rosuvastatinu při zahájení a titraci dávek rosuvastatinu u pacientů léčených inhibitory proteázy. Souběžné užívání s inhibitory proteázy se

nedoporučuje, pokud dávka rosuvastatinu není upravena (viz body 4.2 a 4.5).

#### Intersticiální plicní onemocnění

V souvislosti s užíváním statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz bod 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, že u pacienta vznikne intersticiální plicní onemocnění.

#### Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukosy v krvi a u některých pacientů s rizikem vzniku diabetu, mohou vyvolat hyperglykemii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad prospěchem léčby statiny - redukcí kardiovaskulárního rizika a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Pacienti se zvýšeným rizikem pro vznik diabetu (glukosa nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšení triacylglycerolů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Ve studii JUPITER byla hlášena celková frekvence výskytu diabetu mellitu 2,8 % u pacientů léčených rosuvastatinem a 2,3 % u pacientů léčených placebem, většinou u pacientů majících hodnoty glykemie 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 dvou roků. Po 2 rocích léčby nebyl zjištěn vliv na růst, hmotnost, BMI nebo pohlavní dospívání (viz bod 5.1).

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

Přípravek Rosuvastatin TAD obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

### **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 rosuvastatinu 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 AUC rosuvastatinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz Tabulka 1). Rosuvastatin je kontraindikován u pacientů léčených cyklosporinem (viz bod 4.3). Souběžné podávání 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). Například, ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky bylo souběžné užívání 10 mg rosuvastatinu a kombinačního přípravku dvou proteázových inhibitorů (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) spojeno se 3násobným, resp. 7násobným zvýšením AUC rosuvastatinu, resp. C<sub>max</sub> v ustáleném stavu. Souběžné užívání 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).

*Tikagrelor:* Tikagrelor inhibuje transportér BCRP, což způsobuje 2,6násobné zvýšení AUC rosuvastatinu, což může vést ke zvýšenému riziku myopatie. Je třeba zvážit přínosy prevence závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod užíváním rosuvastatinu a rizika spojená se zvýšenými plazmatickými koncentracemi rosuvastatinu.

*Gemfibrozil a další přípravky na snížení hladiny lipidů:* Souběžné užívání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo ke 2násobným hodnotám  $C_{max}$  a AUC rosuvastatinu (viz bod 4.4).

Na základě údajů získaných ze specifických 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 (> nebo rovné 1 g/den), zvyšují riziko myopatie při podávání souběžně s inhibítorem HMG-CoA reduktázy pravděpodobně proto, že mohou vyvolat myopatii, i když se podávají samostatně. Dávky 30 mg a 40 mg rosuvastatinu jsou kontraindikovány při souběžném 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 (Tabulka 1). Nicméně farmakodynamické interakce mezi přípravkem Rosuvastatin TAD a ezetimibem vyjádřené jako nežádoucí účinky nemohou být vyloučeny (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 přípravku Rosuvastatin TAD. Klinický význam této interakce nebyl studován.

*Erythromycin:* Souběžné užívání rosuvastatinu a erythromycinu vedlo ke 20% zmenšení AUC a 30% snížení  $C_{max}$  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 inhibítorem, ani induktorem isoenzymů cytochromu P450. Kromě toho je rosuvastatin slabým substrátem pro tyto isoenzymy. Z tohoto důvodu se interakce na podkladě metabolismu zprostředkovaného cytochromem P450 neočekávají. Mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) nebyly pozorovány klinicky významné interakce.

*Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu (viz též Tabulka 1):* Pokud je nutné souběžně podávat rosuvastatin s jinými léčivými přípravky známými, že zvyšují expozici rosuvastatinu, dávkování rosuvastatinu musí být upraveno. V případě, že je očekávané zvýšení expozice rosuvastatinu (AUC) přibližně 2násobné nebo 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. 20mg dávka rosuvastatinu s gemfibrozilem (1,9násobné zvýšení) a 10mg dávka rosuvastatinu v kombinaci s atazanavirem/ritonavirem (3,1násobné zvýšení).

Pokud léčivý přípravek zvyšuje AUC rosuvastatinu méně než 2násobně, není nutné snižovat 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 ↑
roxadustat 200 mg QOD	10 mg, jednorázově	2,9násobný ↑
velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jednorázově	2,7násobný ↑
mometinib 200 mg OD, 6 dnů	10 mg, jednorázově	2,7násobný ↑
tikagrelor 90 mg BID, 2 dny	10 mg, jednorázově	2,6násobný ↑
ombitasvir 25 mg/ paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dnů	5 mg, jednorázově	2,6násobný ↑
Teriflunomid, leflunomid	není známo	2,5násobný ↑
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 ↑
kapmatinib 400 mg BID	10 mg, jednorázově	2,1násobný ↑
klopidogrel 300 mg iniciační dávka, pokračující dávka 75 mg za 24 hodin	20 mg, jednorázově	2násobný ↑
fostatinib 100 mg dvakrát denně	20 mg, jednorázově	2,0násobný ↑
tafamidis 61 mg BID 1. a 2. den, a poté OD 3.–9. den	10 mg, jednorázově	2,0násobný ↑
febuxostat 120 mg OD	10 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
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, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,6násobný ↑
darunavir 600 mg/ ritonavir 100 mg BID, 7 dnů	10 mg OD, 7 dnů	1,5násobný ↑
tipranavir 500 mg/ ritonavir 200 mg BID, 11 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑
dronedaron 400 mg BID	Není známo	1,4násobný ↑
itakonazol 200 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑**

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		
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% ↓
baicalin 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, QOD = obden

Následující léčivé přípravky/jejich kombinace neměli 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 reduktázy může zahájení léčby přípravkem či zvýšení dávky přípravku Rosuvastatin TAD u pacientů souběžně léčených antagonisty vitamínu K (např. warfarin nebo jiná kumarinová antikoagulační léčiva) vést ke zvýšení protrombinového času (INR). Prerušeni léčby přípravkem Rosuvastatin TAD nebo snížení dávky může vést ke snížení INR. Za těchto okolností je vhodné monitorování INR.

*Perorální kontraceptiva/substituční hormonální léčba (HRT):* Souběžné užívání 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 ze specifických interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná interakce s digoxinem.

*Kyselina fusidová:* Studie interakcí s rosuvastatinem a kyselinou fusidovou nebyly provedeny. Riziko myopatie včetně rabdomyolýzy se při souběžném 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**

Přípravek Rosuvastatin TAD je kontraindikován v těhotenství a při 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 poskytují omezené důkazy reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Jestliže pacientka během užívání tohoto přípravku otěhotní, je třeba léčbu ihned přerušit.

### Kojení

Omezené údaje z publikovaných zpráv naznačují, že rosuvastatin je přítomen v mateřském mléce. Rosuvastatin se vylučuje do mléka potkanů. Vzhledem k mechanismu účinku rosuvastatinu existuje potenciální riziko nežádoucích účinků u kojence. Rosuvastatin je během kojení kontraindikován.

### Fertilita

Nejsou známy žádné účinky na fertilitu po použití rosuvastatinu.

## **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 po dobu léčby může objevit závrať.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky pozorované při užívání rosuvastatinu jsou obecně mírné a přechodné. V kontrolovaných klinických studiích léčbu rosuvastatinem přerušilo pro nežádoucí účinky méně než 4 % probandů.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Frekvence nežádoucích účinků jsou seřazeny podle následující konvence: Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); Méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); Vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ); Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Velmi vzácné</b>	<b>Není známo</b>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>			Trombocytopenie		
<i>Poruchy imunitního systému</i>			Hypersenzitivní reakce včetně angioedému		
<i>Endokrinní poruchy</i>	Diabetes mellitus <sup>1</sup>				
<i>Psychiatrické poruchy</i>					Deprese
<i>Poruchy nervového</i>	Bolest hlavy,			Polyneuropatie, ztráta paměti	Periferní neuropatie,

<i>systému</i>	<i>závrať</i>				poruchy spánku (včetně nespavosti a nočních můr) Myasthenia gravis
<i>Poruchy oka</i>					Oční forma myastenie
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>					Kašel, dušnost
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Zácpa, nauzea, bolest břicha		Pankreatitida		Průjem
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>			Zvýšení hladin jaterních aminotransferáz	Žloutenka, hepatitida	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Svědění, vyrážka, kopřivka			Stevensův-Johnsonův syndrom Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Myalgie		Myopatie (včetně myozitidy), rabdomyolýza, lupus-like syndrom, ruptura svalu	Artralgie	Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie, poškození šlach, někdy komplikované rupturou
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>				Hematurie	
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>				Gynekomastie	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Astenie				Edém
<sup>1</sup> Frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti a absenci rizikových faktorů (glukosa nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI $> 30$ kg/m <sup>2</sup> , zvýšené hladiny triacylglycerolů v krvi, hypertenze v anamnéze).					

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je výskyt nežádoucích účinků častější při zvyšování dávky přípravku.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

**Účinky na ledviny:** U pacientů léčených rosuvastatinem 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  $< 1$  % pacientů, kterým byl podáván přípravek Rosuvastatin TAD 10 mg, resp. Rosuvastatin TAD 20 mg, a

u přibližně 3 % pacientů, kterým byl podáván přípravek Rosuvastatin TAD 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 a 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:* Účinky na kosterní svalstvo, například myalgie, myopatie (včetně myositidy) a vzácně rabdomyolýza s nebo bez renálního selhání, byly u pacientů léčených rosuvastatinem ve všech dávkách hlášeny vzácně, zejména při dávkách > 20 mg.

U pacientů užívajících rosuvastatin byl pozorován na dávce závislý vzestup hladin kreatinkinázy (CK). Ve většině případů byl mírný, asymptomatický a přechodný. Pokud jsou zvýšené hladiny CK (> 5×ULN), je třeba léčbu přerušit (viz bod 4.4).

*Účinky na játra:* Podobně, jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy, byl u malého počtu pacientů pozorován na dávce závislý vzestup aminotransferáz; ve většině případů byl mírný, asymptomatický a přechodný.

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

- Sexuální dysfunkce
- Výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz bod 4.4)

Četnost hlášení rabdomyolýzy, těžkých ledvinových a jaterních nežádoucích účinků (zahrnujících hlavně zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz), je vyšší při dávce 40 mg.

#### Pediatrická populace

V klinické studii u dětí a dospívajících, kterým byl podáván rosuvastatin po dobu 52 týdnů, bylo ve srovnání s klinickými studiemi u dospělých častěji pozorováno zvýšení hodnot CK > 10×ULN a svalové symptomy po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě (viz bod. 4.4). V ostatních ohledech byl bezpečnostní profil rosuvastatinu podobný u dětí a 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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciciucinky), případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

Neexistuje žádná specifická léčba předávkování. Pokud dojde k předávkování, léčebná opatření mají 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: látky upravující hladinu lipidů, inhibitory HMG CoA reduktázy, ATC kód: C10AA07.

#### Mechanismus účinku

Rosuvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy, enzymu který určuje rychlost přeměny 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzymu A na mevalonát, prekursor cholesterolu. Primárním místem působení rosuvastatinu jsou játra, cílový orgán pro snižování cholesterolu.

Rosuvastatin zvyšuje počet LDL receptorů na povrchu jaterních buněk, čímž zvyšuje vychytávání a katabolismus LDL a inhibuje syntézu VLDL v játrech. Tím snižuje celkový počet částic VLDL a LDL.

#### Farmakodynamické účinky

Rosuvastatin snižuje zvýšenou hladinu LDL-cholesterolu, celkového cholesterolu a triacylglycerolů a zvyšuje HDL-cholesterol. Rovněž snižuje ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje ApoA-I (viz tabulka 3). Rosuvastatin rovněž snižuje poměry LDL-C/HDL-C, celkový C/HDL-C a nonHDL-C/HDL-C a ApoB/ApoA-I.

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

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

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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

Souhrnné výsledky fáze III klinického hodnocení prokázaly, že rosuvastatin je účinný v léčbě většiny pacientů s hypercholesterolemií typu IIa a IIb (průměrné výchozí hodnoty LDL-C přibližně 4,8 mmol/l) na cílové hodnoty podle „guidelines“ 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 (33 %) 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 v dávce 20 mg až 40 mg. Ve sledované 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 triacylglycerolů a v kombinaci s niacinem na zvyšování hladiny HDL-C (viz bod 4.4).

V multicentrické dvojité slepé placebem kontrolované klinické studii (METEOR) bylo zařazeno celkem

984 pacientů ve věku od 45 do 70 let s nízkým rizikem ischemické choroby srdeční (definováno jako riziko < 10 % v následujících 10 letech podle Framinghamské studie), průměrnou hodnotou LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl) a subklinickými známkami aterosklerózy (měřením tloušťky intima-media karotidy – CIMT). Pacienti byli randomizováni 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. 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 v dávce 40 mg. Dávka 40 mg má být předepisována pouze pacientům s těžkou hypercholesterolemií a vysokým kardiovaskulárním rizikem (viz bod 4.2).

Vliv rosuvastatinu na výskyt těžkých kardiovaskulárních příhod na podkladě aterosklerózy byl hodnocen u 17 802 mužů ( $\geq 50$  let) a žen ( $\geq 60$  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 ( $n = 8\,901$ ), nebo rosuvastatin 20 mg denně ( $n = 8\,901$ ) 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  $> 20$  % (1 558 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 1 000 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  $\geq 5$  % (9 302 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 1 000 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 vyrážka (0,02 % rosuvastatin; 0,03 % placebo). Nejčastějšími nežádoucími příhodami s frekvencí vyšší než u placeba byly: infekce močových cest (8,7 % rosuvastatin; 8,6 % placebo), nazofaryngitida (7,6 % rosuvastatin; 7,2 % placebo), 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 mg, 10 mg nebo 20 mg denně nebo placebo dětem ve věku 10 až 17 let (stádium podle Tannera II-V, dívky alespoň 1 rok po první menstruaci) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií po dobu 12 týdnů a poté byl všem dětem podáván rosuvastatin po dobu 40 týdnů. Při vstupu do studie bylo přibližně 30 % pacientů ve věku 10 až 13 let a přibližně 17 % ve stádiu II, 18 % ve stádiu III, 40 % ve stádiu IV a 25 % ve stádiu V podle Tannera.

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

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

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

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

Po 24 měsících léčby rosuvastatinem 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 dvojitě zaslepené placebem kontrolované zkřížené multicentrické klinické studii 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 u dětí a dospívajících s homozygotní familiární hypercholesterolemií bylo pozorováno statisticky ( $p = 0,005$ ) a klinicky významné 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 %,  $p = 0,024$ ) u dětí a dospívajících s homozygotní familiární hypercholesterolemií. Bylo zaznamenáno také 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 placebo bylo u dětí a dospívajících s homozygotní familiární hypercholesterolemií trvalé po dobu 12 týdnů souvislé léčby. 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 bylo v otevřené studii titrace dávky (viz výše) procentuální snížení oproti



výchozím hodnotám u LDL-C (o 21 %), celkového cholesterolu (o 19,2 %) a nonHDL-C (o 21 %) po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg konzistentní s výše uvedenou studií u dětí a dospívajících s homozygotní familiární hypercholesterolemií.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s rosuvastatinem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě homozygotní familiární hypercholesterolemie, primární smíšené dyslipidemie a v prevenci kardiovaskulárních příhod (viz bod 4.2 pro informaci o použití v pediatrii).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace rosuvastatinu po perorálním podání je dosaženo asi za 5 hodin. Absolutní biologická dostupnost je asi 20 %.

### Distribuce

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

### Biotransformace

Rosuvastatin je částečně metabolizován (asi 10 %). Studie *in vitro* zaměřené na metabolismus s použitím lidských hepatocytů ukazují, že rosuvastatin je slabým substrátem pro cytochrom P450. Hlavním zúčastněným isoenzymem je CYP2C9, v menší míře 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavní identifikované metabolity jsou N-desmetylm metabolit a lakton. N-desmetylm metabolit je přibližně o 50 % méně účinný ve srovnání s rosuvastatinem, lakton je považován za klinicky neúčinný. 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 skupiny pacientů:**

### *Věk a pohlaví*

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

### *Rasa*

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

### *Porucha funkce ledvin*

V klinickém hodnocení u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin bylo zjištěno, že lehká až středně těžká renální insuficience neměla vliv na plazmatické koncentrace rosuvastatinu. U pacientů

s těžkou renální insuficiencí ( $Cl_{cr} < 30$  ml/min) byl zjištěn trojnásobný vzestup plazmatických koncentrací rosuvastatinu a devítinásobný vzestup koncentrací N-desmetylmetabolitu ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Plazmatické koncentrace rosuvastatinu v rovnovážném stavu u jedinců na hemodialýze byly přibližně o 50 % vyšší v porovnání se zdravými dobrovolníky.

#### *Porucha funkce jater*

Ve studii u pacientů s různým stupněm jaterního poškození nebyla prokázána zvýšená expozice rosuvastatinu u jedinců s Child-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 kódované geny SLCO1B1 (OATP1B1) a ABCG2 (BCRP). Určité varianty těchto genů, jako SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA, jsou spojeny s přibližně 1,6násobným, respektive 2,4násobným zvýšením expozice (AUC) rosuvastatinu ve srovnání s genotypy SLCO1B1 c.521TT nebo ABCG2 c.421CC. U pacientů, o nichž je známo, že mají tyto genotypy (SLCO1B1 c.521CC nebo ABCG2 c.421AA), se doporučuje podávat nižší denní dávku rosuvastatinu.

#### *Pediatrická populace*

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Specifické testy na účinky na hERG nebyly hodnoceny. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při systémové expozici podobné expozici při klinickém podávání, 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:

Laktosa

Mikrokrytalická celulóza

Krospovidon

Magnesium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva:

Monohydrát laktosy

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 6000

Bazický butylovaný methakrylátový kopolymer

## **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**

Velikosti balení (OPA/Al/PVC – Al blistr): 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 potahovaných tablet v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Rosuvastatin TAD 5 mg potahované tablety: 31/079/12-C  
Rosuvastatin TAD 10 mg potahované tablety: 31/080/12-C  
Rosuvastatin TAD 15 mg potahované tablety: 31/081/12-C  
Rosuvastatin TAD 20 mg potahované tablety: 31/082/12-C  
Rosuvastatin TAD 30 mg potahované tablety: 31/083/12-C  
Rosuvastatin TAD 40 mg potahované tablety: 31/084/12-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 25. 1. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 3. 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

17. 9. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.gov.cz](http://www.sukl.gov.cz)).