

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sorvasta 5 mg potahované tablety  
Sorvasta 10 mg potahované tablety  
Sorvasta 15 mg potahované tablety  
Sorvasta 20 mg potahované tablety  
Sorvasta 30 mg potahované tablety  
Sorvasta 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:

	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	30 mg	40 mg
Laktosa	41,9 mg	41,9 mg	62,85 mg	83,8 mg	125,7 mg	167,6 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

5 mg: Bílé, kulaté, mírně bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami a s vyraženým číslem 5 na jedné straně.  
10 mg: Bílé, kulaté, mírně bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami a s vyraženým číslem 10 na jedné straně.  
15 mg: Bílé, kulaté, mírně bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami a s vyraženým číslem 15 na jedné straně.  
20 mg: Bílé, kulaté potahované tablety se zkosenými hranami.  
30 mg: Bílé, bikonvexní potahované tablety tvaru tobolek s půlicími rýhami na obou stranách. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.  
40 mg: Bílé, bikonvexní potahované tablety tvaru tobolek.

### 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 pomocná léčba spolu s dietou, pokud není odpověď na samotnou dietu a další nefarmakologické způsoby léčby (například

cvičení, snížení hmotnosti) uspokojivá.

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

### **Prevence kardiovaskulárních příhod**

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

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Před zahájením léčby přípravkem Sorvasta 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. Přípravek Sorvasta lze podávat kdykoli v průběhu dne, s jídlem i mimo jídlo.

### **Léčba hypercholesterolemie**

Doporučená počáteční dávka je 5 až 10 mg perorálně jednou denně u pacientů, kteří dosud nedostávali statiny nebo u pacientů převedených 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).

Úpravu dávky na další dávkovací hladinu lze provést v případě potřeby po 4 týdnech (viz bod 5.1). Vzhledem ke zvýšenému výskytu hlášení nežádoucích účinků při dávce 40 mg oproti nižším dávkám (viz níže) se má konečná titrace k dávce 30 mg nebo až k maximální dávce 40 mg 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 lze provádět rutinní sledování (viz bod 4.4). Při zahájení dávky 30 mg a 40 mg se doporučuje kontrola u specialisty.

### **Prevence kardiovaskulárních příhod**

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

### **Pediatrická populace**

Použití přípravku u dětí má být vyhrazeno pouze specialistům.

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

#### *Heterozygotní familiární hypercholesterolemie*

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

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

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

průběhu léčby rosuvastatinem.

### *Homozygotní familiární hypercholesterolemie*

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

Doporučená počáteční dávka je 5 až 10 mg jednou denně podle věku, tělesné hmotnosti a předchozí zkušenosti s použitím statinů. Dávka má být titrována až na maximální dávku 20 mg jednou denně, 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 k použití u pediatrických pacientů vhodné.

### Děti mladší než 6 let

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

### **Starší pacienti**

U pacientů starších než 70 let se doporučuje počáteční dávka 5 mg (viz bod 4.4).

Nejsou nezbytné žádné úpravy dávky vzhledem k věku.

### **Pacienti s renální insuficiencí**

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je doporučená počáteční dávka 5 mg. Dávky 30 mg a 40 mg jsou u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin kontraindikovány. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je použití přípravku Sorvasta kontraindikováno při jakýchkoli dávkách (viz body 4.3 a 5.2).

### **Pacienti s hepatální insuficiencí**

U pacientů se skóre Child-Pugh 7 nebo nižším nenastalo žádné zvýšení systémové expozice rosuvastatinu. Zvýšená systémová expozice však byla pozorována u osob se skóre Child-Pugh 8 a 9 (viz bod 5.2). U těchto pacientů je třeba posoudit funkci ledvin (viz bod 4.4). Nejsou zkušenosti s podáváním rosuvastatinu pacientům s Child-Pugh skóre vyšším než 9. Přípravek Sorvasta je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater (viz bod 4.3).

### **Rasa**

U asijských pacientů byla pozorována zvýšená systémová expozice (viz body 4.3, bod 4.4 a bod 5.2). Pro asijské pacienty je doporučená počáteční dávka 5 mg. Dávka 30 mg a 40 mg je u těchto pacientů kontraindikována.

### **Genetický polymorfismus**

Genotypy SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC a ABCG2 (BCRP) c.421AA jsou spojeny se zvýšenou expozicí rosuvastatinu. U pacientů, u kterých je známo, že mají genotyp c.521CC nebo c.421AA, se doporučuje podávání poloviny obvykle doporučené dávky a maximální dávka 20 mg přípravku Sorvasta jednou denně (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

### **Pacienti vykazujících faktory predisponující k myopatii**

U pacientů s faktory predisponujícími 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 pro různé transportní proteiny (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie

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

### 4.3 Kontraindikace

Přípravek Sorvasta je kontraindikován:

- u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli uvedenou pomocnou látku;
- u pacientů s aktivním onemocněním jater včetně nevysvětlitelné přetrvávající zvýšené koncentraci sérových aminotransferáz a při jakémkoli zvýšení sérových aminotransferáz překračujícím 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, kteří užívají cyklosporin;
- během těhotenství a kojení a u žen, ve fertilním věku bez používání vhodné antikoncepce.

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

Takové faktory zahrnují:

- středně těžké poškození funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min);
- hypofunkce štítné žlázy;
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičných poruch svalstva;
- dřívější anamnéza toxického působení na svalstvo při použití jiného inhibitoru HMG-CoA reduktázy nebo fibrátu;
- nadměrné pití alkoholu;
- situace, při kterých může nastat zvýšení plazmatických hladin kreatinkinázy (CK);
- 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 diagnostickými proužky zjištěna přechodná nebo intermitentní proteinurie, většinou tubulárního původu. Nález byl ve většině případů přechodného charakteru a nevedl k akutnímu či progresivnímu onemocnění ledvin (viz bod 4.8). Frekvence hlášení závažných renálních nežádoucích účinků po uvedení na trh je vyšší při dávce 40 mg. Během rutinního sledování je vhodné u pacientů léčených dávkou 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 je tomu s jinými inhibitory HMG-CoA reduktázy, je četnost hlášení výskytu rabdomyolýzy související s podáváním přípravku Sorvasta vyšší při dávce 40 mg.

#### Stanovení kreatinkinázy

Kreatinkináza (CK) se nemá měřit po fyzické námaze nebo za přítomnosti některé pravděpodobné alternativní příčiny zvýšení hodnot CK, která může zkreslit interpretaci výsledků. Pokud jsou významně zvýšené výchozí hladiny CK ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) je třeba kontrolu opakovat v průběhu 5 až 7 dnů. Pokud opakovaný test potvrzuje výchozí hladiny CK  $> 5 \times \text{ULN}$ , nemá se léčba zahajovat.

#### Před léčbou

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

- poruchou funkce ledvin;
- hypofunkce štítné žlázy;
- osobní nebo rodinnou anamnézu dědičných svalových poruch;
- dřívější anamnézu toxického působení jiného inhibitoru HMG-CoA reduktázy nebo fibrátu;
- nadměrné pití alkoholu;
- věk nad 70 let;
- situace, při kterých může nastat zvýšení plazmatických hladin (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 ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), nemá se léčba zahajovat.

#### V průběhu léčby

Pacienty je třeba požádat, aby okamžitě hlásili nevysvětlitelnou svalovou bolest, slabost nebo křeče, zejména pokud jsou spojené s nevolností nebo teplotou. U těchto pacientů se má stanovit hladina CK. Pokud jsou hladiny CK význačně zvýšené ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) nebo pokud jsou svalové symptomy závažné a způsobují během dne obtíže (i když jsou hladiny CK  $\leq 5 \times \text{ULN}$ ), je třeba léčbu přípravkem Sorvasta přerušit. Po úpravě hodnot CK, je třeba zvážit opětovné zahájení léčby přípravkem Sorvasta nebo alternativním inhibitorem HMG-CoA reduktázy v nejnižší dávce a pečlivě pacienta sledovat. U asymptomatických pacientů není potřeba pravidelně sledovat hladinu CK. Byla zaznamenána velmi vzácná hlášení imunologicky zprostředkované nekrotizující myopatie klinicky charakterizované přetrvávající proximální svalovou slabostí a zvýšenou hodnotou sérové kreatinkinázy v průběhu léčby nebo po přerušení léčby statiny, včetně rosuvastatinu.

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

V klinickém hodnocení rosuvastatinu na malém počtu pacientů nebylo v kombinaci 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 (včetně gemfibrozilu), cyklosporinem, kyselinou nikotinovou, azolovými antimykotiky, proteasovými inhibitory a makrolidovými antibiotiky.

Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie při souběžném podávání s některými inhibitory HMG-CoA reduktázy. Proto se nedoporučuje kombinace přípravku Sorvasta a gemfibrozilu. Přínos další úpravy hladin lipidů souběžným podáváním přípravku Sorvasta a fibrátů nebo niacinu má převýšit potenciální riziko těchto kombinací. Dávky 30 mg a 40 mg jsou se souběžným užíváním fibrátu kontraindikovány (viz body 4.5 a 4.8).

Přípravek Sorvasta 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 7 dní po poslední dávce kyseliny fusidové.

Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např.

při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit souběžné podávání přípravku Sorvasta a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Přípravek Sorvasta se nesmí podávat pacientům s akutním závažným onemocněním s podezřením na myopatii a pacientům v akutním závažném stavu, který může predisponovat ke vzniku poruchy funkce ledvin v důsledku rabdomyolýzy (například sepse, hypotenze, velký chirurgický zákrok, trauma, závažné metabolické, endokrinní a elektrolytové poruchy; nebo nekontrolované křeče).

#### Závažné kožní nežádoucí účinky

U rosuvastatinu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální (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 Sorvasta okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu. Pokud se u pacienta při užívání přípravku Sorvasta rozvinula závažná reakce jako SJS nebo DRESS, nesmí se u tohoto pacienta léčba přípravkem Sorvasta již nikdy znovu zahajovat.

#### Účinky na játra

Podobně, jako je tomu při použití jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy, je třeba přípravek Sorvasta 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 Sorvasta se má přerušit nebo se má dávka snížit, pokud je hladina sérových aminotransferáz vyšší než trojnásobek horní meze normálních hodnot. Četnost hlášení výskytu závažných jaterních nežádoucích účinků (provázené většinou zvýšenými hladinami jaterních aminotransferáz) v poregistračním sledování byla vyšší u dávek 40 mg. U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypofunkcí štítné žlázy nebo nefrotickým syndromem je třeba před zahájením léčby přípravkem Sorvasta vyléčit základní onemocnění.

#### Rasa

Farmakokinetické studie ukazují zvýšenou systémovou expozici u asijské populace ve srovnání s příslušníky bílé (kavkazské) populace (viz bod 4.2, bod 4.3 a bod 5.2).

#### Proteázové inhibitory

U subjektů, kterým byl podáván rosuvastatin souběžně s proteázovými inhibitory v kombinaci s ritonavirem, byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu. Vždy je třeba vážit mezi prospěchem z léčby přípravkem Sorvasta na snížení hladiny lipidů u HIV pacientů, kterým jsou podávány proteázové inhibitory, a rizikem zvýšených plazmatických koncentrací rosuvastatinu, když se rozhoduje o zvyšování dávky přípravku Sorvasta u pacientů léčených proteázovými inhibitory. Souběžné užívání s některými proteázovými inhibitory se nedoporučuje, pokud nedojde k úpravě dávky přípravku Sorvasta (viz body 4.2 a 4.5).

#### Intolerance laktosy

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

#### 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 na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta.

#### Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukosy v krvi a u některých pacientů s rizikem vzniku diabetu mohou vyvolat hyperglykémii, 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 mellitus 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

Hodnocení linearity růstu (výšky), hmotnosti, BMI (indexu tělesné hmotnosti) a sekundárních znaků pohlavního dospívání podle Tannera u pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let, kteří užívali rosuvastatin, je omezeno na období 2 roků. Po 2 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 hladin CK > 10x ULN a svalové symptomy po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě (viz bod 4.8).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Vliv souběžně podávaných léčivých přípravků na rosuvastatin

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

*Cyklosporin:* Během souběžné léčby rosuvastatinem a cyklosporinem byly hodnoty AUC rosuvastatinu v průměru 7× vyšší než u zdravých dobrovolníků (viz Tabulka 1). Přípravek Sorvasta je kontraindikován u pacientů léčených souběžně 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). Ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky se souběžné užívání 10 mg rosuvastatinu a kombinačního přípravku dvou proteázových inhibitorů (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) bylo spojeno se 3násobným, resp. 7násobným zvýšením AUC rosuvastatinu, resp. C<sub>max</sub>. Souběžné podávání přípravku Sorvasta 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 jiné přípravky pro snižování lipidů:* Souběžné užívání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo ke zvýšení hodnot C<sub>max</sub> a AUC rosuvastatinu na dvojnásobek (viz bod 4.4).

Na základě údajů ze specifických studií interakcí se neočekává žádná farmakokineticky relevantní interakce s fenofibrátem, avšak některá farmakodynamická interakce se vyskytnout může. Gemfibrozil, fenofibrát, ostatní fibráty a dávky niacinu (kyseliny nikotinové) > nebo rovné 1 g/den zvyšují riziko myopatie při souběžném podávání s inhibitory HMG-CoA reduktázy pravděpodobně proto, že mohou vyvolávat myopatii, jsou-li podávány samotné. Podávání dávky 30 mg a 40 mg souběžně s užíváním některého fibrátu je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4). Tito pacienti mají též zahajovat léčbu dávkou 5 mg.

*Ezetimib:* Souběžné užívání 10 mg rosuvastatinu a ezetimibu 10 mg vedlo k 1,2násobnému zvýšení

AUC rosuvastatinu u pacientů s hypercholesterolemií (viz body 4.3 a 4.4). U těchto pacientů se léčba zahajuje dávkou 5 mg.

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

*Erythromycin:* Souběžné užívání rosuvastatinu a erythromycinu vedlo ke 20% zmenšení AUC a 30% poklesu  $C_{max}$  rosuvastatinu. Tato interakce byla způsobena zvýšenou střevní motilitou vyvolanou erythromycinem.

*Enzymy cytochromu P450:* Výsledky ze studií *in vitro* a *in vivo* ukazují, že rosuvastatin nevyvolává ani inhibici ani indukci isoenzymů cytochromu P450. Navíc je rosuvastatin pro tyto isoenzymy slabým substrátem. Z tohoto důvodu se interakce na podkladě metabolismu zprostředkovaného cytochromem P450 neočekávají. Nebyly pozorovány klinicky významné interakce mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4).

*Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu (viz též Tabulku 1):* Pokud je nutné souběžně podávat přípravek Sorvasta s jinými přípravky známými, že zvyšují expozici rosuvastatinu, dávkování přípravku Sorvasta musí být upraveno. Doporučuje se, aby se předepisující lékař seznámil s relevantními informacemi o léčivých přípravcích, pokud uvažuje o souběžném podávání těchto přípravků s rosuvastatinem. V případě, že je očekávané zvýšení expozice rosuvastatinu (AUC) přibližně 2násobné a vyšší, podává se úvodní dávka přípravku Sorvasta 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. 20 mg rosuvastatinu s gemfibrozilem (1,9násobné zvýšení) a 10 mg rosuvastatinu v kombinaci s ritonavirem/atazanavirem (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 ↑
momelotinib 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	5 mg, jednorázově	2,6násobný ↑



BID, 14 dnů		
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 ↑
Fostamatinib 100 mg dvakrát denně	20 mg, jednorázově	2násobný ↑
tafamidis 61 mg BID 1. a 2. den a následně OD 3. – 9. den	10 mg, jednorázově	2násobný ↑
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
Febuxostat 120 mg OD	10 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 ↑
itrakonazol 200 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑**
ezetimib 10 mg OD, 14 dnů	10 mg, OD, 14 dnů	1,2násobný ↑**

#### Snížení AUC rosuvastatinu

Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
erythromycin 500 mg QID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	20% ↓
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 “↑”, beze změny “↔”, 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 nemají klinicky významný vliv na AUC rosuvastatinu při souběžném podávání: aleglitazar 0,3 mg po dobu 7 dnů; fenofibrát 67 mg TID po dobu 7 dnů; flukonazol 200 mg OD po dobu 11 dnů; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID po dobu 8 dnů; ketokonazol 200 mg BID po dobu 7 dnů; rifampicin 450 mg OD po dobu 7 dnů; silymarin 140 mg TID po dobu 5 dnů.

#### Vliv rosuvastatinu na souběžně podávané léčivé přípravky

*Antagonisté vitamínu K:* Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy může zahájení léčby přípravkem či zvýšení dávky přípravku Sorvasta u pacientů souběžně léčených antagonisty vitamínu K

(např. warfarin nebo jiná kumarinová antikoagulancia) vést ke zvýšení protrombinového času (INR). Přerušeni léčby přípravkem Sorvasta nebo snížení dávky může vést ke snížení INR. Za těchto okolností je vhodné monitorování INR.

*Perorální kontraceptiva/substituční hormonální léčba:* Souběžné podávání 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.

*Další léčivé přípravky*

*Digoxin:* Na základě údajů získaných z 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 přípravkem Sorvasta. **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 Sorvasta je kontraindikován v těhotenství a při kojení.

Ženy, které mohou otěhotnět, mají používat příslušná antikoncepční opatření.

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 některá pacientka během užívání tohoto přípravku otěhotní, je třeba léčbu ihned přerušit.

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

Nejsou známy žádné účinky na fertilitu po použití rosuvastatinu.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly prováděny žádné studie pro stanovení účinku rosuvastatinu na schopnost řídit vozidla a používat stroje. Avšak na základě farmakodynamických vlastností není pravděpodobné, že by rosuvastatin tuto schopnost ovlivňoval. Při řízení motorových vozidel nebo provozování strojního zařízení je třeba vzít v úvahu, že během léčby může dojít k závratím.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

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

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

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je vyjádřena 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).

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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>
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce včetně angioedému		
Endokrinní poruchy	Diabetes mellitus <sup>1</sup>				
Psychiatrické poruchy					Deprese
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Závrať			Polyneuropatie Ztráta paměti	Periferní neuropatie Poruchy spánku (včetně nespavosti a nočních můr) Myasthenia gravis
Poruchy oka					Oční forma myastenienie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy					Kašel Dušnost
Gastrointestinální poruchy	Zácpa Nauzea Bolest břicha		Pankreatitida		Průjem
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšení jaterních aminotransferáz	Žloutenka Hepatitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Pruritus Vyrážka Urtikárie			Stevensův-Johnsonův syndrom Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové	Bolest		Poruchy svalů (včetně	Bolest kloubů	Imunitně

a kosterní soustavy a pojivové tkáně	svalů		myositidy) Rabdomyolýza Lupus-like syndrom Ruptura svalu		zprostředkovaná nekrotizující myopatie Poškození šlach, někdy komplikované rupturou
Poruchy ledvin a močových cest				Hematurie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Gynekomastie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie				Edém

<sup>1</sup> Frekvence závisí na přítomnosti/nepřítomnosti rizikových faktorů (hladina glukosy nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšené triacylglyceroly, hypertenze v anamnéze).

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

#### Účinky na ledviny:

Proteinurie detekovaná rychlým indikátorovým testem, která je většinou tubulárního původu, byla pozorována u pacientů léčených rosuvastatinem. Změna z negativního nálezu, resp. stopového množství bílkoviny na ++ či více křížů v určitém časovém období léčby byla pozorována u méně než 1 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 10 mg, resp. rosuvastatin 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 neidentifikovaly 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 doprovodného selhání ledvin, 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 kreatinkinázy (CK). Ve většině případů byl mírný, asymptomatický a přechodný. Pokud jsou zvýšené hladiny CK ( $> 5 \times$  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 užívajících rosuvastatin pozorován na dávce závislý vzestup hladin aminotransferáz; ve většině případů byl tento vzestup 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, závažných renálních a závažných jaterních nežádoucích účinků (zahrnujících hlavně zvýšené jaterní aminotransferázy) 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**

Při předávkování neexistuje žádný specifický způsob léčby. V případě předávkování se má pacient léčit symptomaticky a mají se zavést podpůrná opatření podle potřeby. Mají se monitorovat jaterní funkce a hladiny CK. Není pravděpodobné, že by byla prospěšná hemodialýza.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory HMG-CoA reduktázy, ATC kód: C10AA07.

##### Mechanismus účinku

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

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

##### Farmakodynamické účinky

Rosuvastatin snižuje zvýšenou koncentraci 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). Přípravek Sorvasta 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 u pacientů s primární hypercholesterolemií (typu IIa a IIb) (upravená střední procentuální změna oproti výchozí hodnotě)**

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

Terapeutický efekt se obdrží během prvního týdne po zahájení léčby a 90 % maximální odpovědi je dosaženo během 2 týdnů. Maximální odpovědi se obvykle dosahuje v době 4 týdnů a poté se udržuje.

## Klinická účinnost a bezpečnost

Rosuvastatin je účinný u dospělých s hypercholesterolemií, s hypertriglyceridemií nebo bez ní, bez ohledu na rasu, pohlaví nebo věk a ve zvláštních populacích pacientů, jako jsou diabetici nebo pacienti s familiární hypercholesterolemií.

Na základě kombinace všech údajů fáze III se ukázalo, že rosuvastatin je účinný při léčbě většiny pacientů s hypercholesterolemií typu IIa a typu IIb (střední výchozí hodnota LDL-C přibližně 4,8 mmol/l) pro dosažení cílových hodnot uznávaných společností European Atherosclerosis Society (EAS; 1998); asi 80 % pacientů léčených 10 mg dosáhlo cílových hodnot EAS pro hladiny LDL-C ( $< 3$  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 (33 %) procent pacientů dosáhlo směrné hodnoty EAS pro hladinu LDL C ( $< 3$  mmol/l).

V jedné otevřené studii s titrací síly bylo hodnoceno 42 pacientů (včetně 8 pediatrických pacientů) s homozygotní familiární hypercholesterolemií ohledně jejich odpovědi na rosuvastatin 20 až 40 mg. V celkové populaci bylo snížení LDL-C 22%.

V klinických studiích s omezeným počtem pacientů vykazoval rosuvastatin aditivní účinnost snižování triacylglycerolů při použití v kombinaci s fenofibrátem a zvyšování hladin HDL-C při použití v kombinaci s niacinem (viz bod 4.4).

V multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii (METEOR) bylo 984 pacientů mezi 45 a 70 lety s nízkým rizikem koronárního srdečního onemocnění (definovaným jako Framinghamovo riziko  $< 10$  % během 10 let), se střední hodnotou LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), avšak se subklinickou aterosklerózou (detekovanou na základě tloušťky intimy karotid - Carotid Intima Media Thickness (CIMT)) randomizováno do skupin 40 mg rosuvastatinu jednou denně nebo placebo po dobu 2 let. Rosuvastatin významně zpomalil rychlost progresu maximální tloušťky CIMT (Carotid Intima Media Thickness) pro 12 míst karotidy ve srovnání s placebem o -0,0145 mm/rok [95% interval spolehlivosti -0,0196, -0,0093;  $p < 0,0001$ ]. Změna oproti výchozí hodnotě byla -0,0014 mm/rok (-0,12 %/rok (nesignifikantní rozdíl)) pro rosuvastatin ve srovnání s progresí +0,0131 mm/rok (1,12 %/rok ( $p < 0,0001$ )) pro placebo. Dosud nebyla prokázána žádná přímá korelace mezi poklesem CIMT a snížením rizika kardiovaskulárních událostí. Populace pozorovaná ve studii METEOR má nízké riziko koronárního srdečního onemocnění a nepředstavuje cílovou populaci rosuvastatinu 40 mg. Dávka 40 mg má být předepisována pouze u pacientů se závažnou hypercholesterolemií s vysokým kardiovaskulárním rizikem (viz bod 4.2).

Vliv rosuvastatinu na výskyt závažných 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, 10 nebo 20 mg denně nebo placebo dětem ve věku 10 až 17 let (stádium podle Tannera II-V, dívky alespoň 1 rok po první menstruaci) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií po dobu 12 týdnů a poté byl všem dětem podáván rosuvastatin po dobu 40 týdnů. Při vstupu do studie bylo přibližně 30 % pacientů ve věku 10 až 13 let a přibližně 17 % ve stádiu II, 18 % ve stádiu III, 40 % ve stádiu IV a 25 %, ve stádiu V podle Tannera.

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

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

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

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

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

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

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

Rosuvastatin v dávce 20 mg jednou denně vs. placebo byl studován v randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované 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 ( $p = 0,005$ ) 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 placeba bylo trvalé po dobu 12 týdnů. U jednoho pacienta nastalo další snížení LDL-C (8,0 %), celkového cholesterolu (6,7 %) a nonHDL-C (7,4 %) po 6 týdnech léčby po titraci na dávku 40 mg rosuvastatinu.

Během prodloužené otevřené fáze studie bylo u 9 z těchto pacientů léčených 20 mg rosuvastatinu po dobu až 90 týdnů snížení LDL-C udržováno v rozmezí -12,1 % až -21,3 %.

U 7 hodnotitelných dětí a dospívajících (ve věku od 8 do 17 let) s homozygotní familiární hypercholesterolemií 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 v krevní plazmě jsou dosaženy zhruba 5 hodin po perorálním podání. Absolutní biologická dostupnost je asi 20 %.

### Distribuce

Rosuvastatin je do značné míry vychytáván v játrech, což je primární místo syntézy cholesterolu a clearance LDL-C. Distribuční objem rosuvastatinu je zhruba 134 litrů. Zhruba 90 % rosuvastatinu se váže na plazmatické bílkoviny, hlavně na albumin.

### Biotransformace

Rosuvastatin se podrobuje v omezené míře metabolismu (zhruba 10 %). Studie metabolismu *in vitro* s použitím lidských hepatocytů ukazují, že rosuvastatin je slabým substrátem pro metabolismus založený na cytochromu P450. CYP2C9 byl isoenzymem, který se účastnil zásadním způsobem, přičemž 2C19, 3A4 a 2D6 se účastnily v menší míře. Hlavními identifikovanými metabolity jsou N-desmetyl a laktonové metabolity. N-desmetylovaný metabolit je zhruba o 50 % méně účinný než rosuvastatin, zatímco forma laktonu se považuje za klinicky neúčinnou. Rosuvastatinu náleží více než 90 % aktivity inhibice HMG-CoA reduktázy v oběhu.

### Eliminace



Zhruba 90 % dávky rosuvastatinu se vylučuje beze změny stolicí (ve formě absorbované i neabsorbované aktivní látky) a zbývající část se vylučuje močí. Zhruba 5 % se vylučuje močí beze změny. Poločas eliminace z krevní plazmy je zhruba 19 hodin. Tento poločas eliminace nestoupá při vyšších dávkách. Geometrický průměr plazmatické clearance je zhruba 50 litrů/hod. (variační koeficient 21,7 %). Podobně, jako je tomu s jinými inhibitory HMG-CoA reduktázy, postihuje hepatické vychytávání rosuvastatinu membránový přenašeč OATP-C. Tento přenašeč je důležitý při jaterní eliminaci rosuvastatinu.

#### Linearita

Systémová expozice rosuvastatinu vzrůstá úměrně dávce. Nenastávají žádné změny parametrů farmakokinetiky po opakovaných denních dávkách.

#### Zvláštní populace pacientů:

##### *Věk a pohlaví*

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

##### *Rasa*

Farmakokinetické studie ukazují zhruba dvojnásobný vzrůst mediánu AUC a  $C_{max}$  u asijských osob (Japonci, Číňané, Filipínci, Vietnamci a Korejci) ve srovnání s kavkazskou populací; Indové vykazují zhruba 1,3 násobné zvýšení mediánu AUC a  $C_{max}$ . Farmakokinetická analýza populací nevykázala žádné klinicky relevantní rozdíly mezi kavkazským a černým etnikem.

##### *Renální insuficience*

V klinickém hodnocení u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin bylo zjištěno, že lehká až středně těžká porucha funkce ledvin nemá vliv na plazmatické koncentrace rosuvastatinu nebo N-desmetylovaného metabolitu. Osoby s těžkou poruchou funkce ledvin ( $Cl_{cr} < 30$  ml/min) měly trojnásobný vzrůst koncentrace v krevní plazmě a devítinásobný vzrůst koncentrace N-desmetylovaného metabolitu ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Koncentrace rosuvastatinu v krevní plazmě v ustáleném stavu u osob podrobujících se hemodialýze byly zhruba o 50 % vyšší ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

##### *Hepatální insuficience*

Ve studii pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater nebyla prokázána zvýšená expozice rosuvastatinu u osob se skóre Child-Pugh 7 nebo menším. Avšak dvě osoby se skóre Child-Pugh 8 a 9 vykazovaly vzrůst systémové expozice nejméně na dvojnásobek ve srovnání s osobami s nízkým skóre Child-Pugh. U osob se skóre Child-Pugh nad 9 nejsou žádné zkušenosti.

##### *Genetický polymorfismus*

Přeměny inhibitorů HMG-CoA reduktázy, včetně rosuvastatinu, zahrnují OATP1B1 a BCRP transportní proteiny kódované genem SLCO1B1 (OATP1B1) a ABCG2 (BCRP). Určité varianty těchto genů, jako SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA, jsou spojeny s přibližně 1,6násobným, resp. 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, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Specifické testy účinků na hERG nebyly hodnoceny. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při expozici podobné, jako u člověka zahrnují: histopatologické změny v játrech ve studiích na toxicitu po opakovaném podání, pravděpodobně následkem farmakologického působení rosuvastatinu u myši, potkanů a v menší míře změny ve žlučníku u psů, avšak nikoli u opic. Navíc byla pozorována testikulární toxicita u opic a psů při vyšších dávkách. Reprodukční toxicita byla pozorována u laboratorních potkanů, doprovázená nižším počtem vrhů, nižší hmotností vrhů a sníženým přežíváním mláďat. Tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici samic dávám, které několikanásobně převyšovaly úroveň terapeutické expozice u člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety:

Laktosa

Mikrokrytalická celulóza

Krospovidon typ A

Magnesium-stearát (E 470b)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva:

Monohydrát laktosy

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 6000

Bazický butylovaný methakrylátový kopolymer

### **6.2 Inkompatibility**

Nejsou známy.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Velikosti balení (jednodávkový perforovaný 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.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

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

Sorvasta 5 mg: 31/163/11-C

Sorvasta 10 mg: 31/164/11-C

Sorvasta 15 mg: 31/165/11-C

Sorvasta 20 mg: 31/166/11-C

Sorvasta 30 mg: 31/167/11-C

Sorvasta 40 mg: 31/168/11-C

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

Datum první registrace: 23. 2. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 1. 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)).