

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Rosucard 10 mg filmom obalené tablety  
Rosucard 20 mg filmom obalené tablety  
Rosucard 40 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Rosucard 10 mg filmom obalené tablety: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10,4 mg vápenatej soli rosuvastatínu, čo zodpovedá 10 mg rosuvastatínu.  
Rosucard 20 mg filmom obalené tablety: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 20,8 mg vápenatej soli rosuvastatínu, čo zodpovedá 20 mg rosuvastatínu.  
Rosucard 40 mg filmom obalené tablety: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 41,6 mg vápenatej soli rosuvastatínu, čo zodpovedá 40 mg rosuvastatínu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy.

Rosucard 10 mg filmom obalená tableta obsahuje 60 mg monohydrátu laktózy.  
Rosucard 20 mg filmom obalená tableta obsahuje 120 mg monohydrátu laktózy.  
Rosucard 40 mg filmom obalená tableta obsahuje 240 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Rosucard 10 mg filmom obalené tablety: svetloružové, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou s dĺžkou približne 8,8 mm a šírkou približne 4,5 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Rosucard 20 mg filmom obalené tablety: ružové, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s dĺžkou približne 11,1 mm a šírkou približne 5,6 mm.

Rosucard 40 mg filmom obalené tablety: tmavoružové, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s dĺžkou približne 14,0 mm a šírkou približne 7,0 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba hypercholesterolémie

Dospelí, dospievajúci a deti vo veku od 6 rokov s primárnou hypercholesterolémiou (typu IIa, vrátane heterozygotnej formy familiárnej hypercholesterolémie) alebo zmiešanou dyslipidémiou (typu IIb) ako doplnok diéty v prípadoch, keď odpoveď na diétu a inú nefarmakologickú liečbu (napr. telesná aktivita, zníženie telesnej hmotnosti) nie je dostatočná.

Dospelí, dospievajúci a deti vo veku od 6 rokov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou – ako doplnok diéty a inej liečby na zníženie hladiny lipidov (napr. LDL aferéza), alebo ak tieto postupy nie sú vhodné.

## Prevenca kardiovaskulárnych príhod

Prevenca závažných kardiovaskulárnych príhod u pacientov, u ktorých sa predpokladá vysoké riziko prvej kardiovaskulárnej príhody (pozri časť 5.1), ako doplnok ku korekcii iných rizikových faktorov.

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Pred začiatkom liečby sa pacient musí nastaviť na štandardnú diétu znižujúcu cholesterol, ktorá má pokračovať počas liečby. Dávkovanie má byť individuálne v závislosti od cieľa liečby a reakcie pacienta, v súlade s platnými odporúčaniami.

#### Dávkovanie

##### *Liečba hypercholesterolémie*

Odporúčaná začiatočná perorálna dávka je 5 alebo 10 mg raz denne u pacientov, ktorí doteraz neužívali statíny, alebo u pacientov, ktorým sa zmenila liečba z iného inhibítora HMG-CoA-reduktázy na rosuvastatín. Podanie 5 mg dávky sa môže dosiahnuť rozdelením 10 mg tablety s deliacou ryhou.

Pri určovaní začiatočnej dávky treba brať do úvahy hladinu cholesterolu u pacienta, a budúce kardiovaskulárne riziko, ako aj možné riziko vzniku nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 4.8). V prípade potreby sa po 4 týždňoch podávania môže dávka upraviť na ďalšiu dávkovú úroveň (pozri časť 5.1). Vzhľadom na zvýšenú frekvenciu hlásení nežiaducich reakcií pri užívaní dávky 40 mg v porovnaní s nižšími dávkami lieku (pozri časť 4.8), finálna titrácia na maximálnu dávku 40 mg sa má zväžiť len u pacientov s ťažkou hypercholesterolémiou a s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (predovšetkým u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou), u ktorých sa pri užívaní dávky 20 mg nedosiahol liečebný cieľ a ktorí budú pod stálym lekársym dohľadom (pozri časť 4.4). Odporúča sa, aby pacient, ktorý začína užívať dávku 40 mg, bol pod dohľadom odborníka.

##### *Prevenca kardiovaskulárnych príhod*

V štúdií zameranej na redukcii rizika kardiovaskulárnych príhod sa podávala dávka 20 mg denne (pozri časť 5.1).

#### Pediatrická populácia

Použitie v pediatrickej populácii majú vykonávať jedine špecialisti.

##### *Deti a dospievajúci vo veku 6 – 17 rokov (Tannerovo štádium < II-V)*

##### Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia

U detí a dospievajúcich s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou je zvyčajná začiatočná dávka 5 mg denne.

- U detí vo veku 6 až 9 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou je zvyčajný rozsah dávky 5 – 10 mg perorálne raz denne. Bezpečnosť a účinnosť dávok vyšších ako 10 mg sa u tejto populácie neskúmali.
- U detí vo veku 10 až 17 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou je zvyčajný rozsah dávky 5 – 20 mg perorálne jedenkrát denne. Bezpečnosť a účinnosť dávok vyšších ako 20 mg sa u tejto populácie neskúmali.

Titrácia sa má u pediatrických pacientov vykonať podľa individuálnej odpovede a znášanlivosti, ako je uvedené v odporúčaníach pre liečbu pediatrickej populácie (pozri časť 4.4). Pred začatím liečby rosuvastatínom majú mať deti a dospievajúci štandardnú diétu na zníženie cholesterolu; táto diéta má pokračovať počas liečby rosuvastatínom.

##### Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

U detí vo veku 6 až 17 rokov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou je odporúčaná maximálna dávka 20 mg jedenkrát denne.

Odporúčaná počiatočná dávka je 5 – 10 mg jedenkrát denne podľa veku, telesnej hmotnosti a predchádzajúcej skúsenosti s použitím statínov. Dávka má byť titrovaná až na maximálnu dávku 20 mg jedenkrát denne, podľa individuálnej odpovede a znášanlivosti u pediatrických pacientov, ako je uvedené v odporúčaniach pre liečbu pediatrickej populácie (pozri časť 4.4). Pred začatím liečby rosuvastatínom majú mať deti a dospievajúci štandardnú diétu na zníženie cholesterolu; táto diéta má pokračovať počas liečby rosuvastatínom. U tejto populácie existujú len obmedzené skúsenosti s dávkami inými ako 20 mg.

40 mg tablety nie sú vhodné na použitie u pediatrických pacientov.

#### *Deti mladšie ako 6 rokov*

Bezpečnosť a účinnosť používania u detí mladších ako 6 rokov sa neskúmali. Preto sa rosuvastatín neodporúča u detí mladších ako 6 rokov.

#### *Starší pacienti*

Odporúčaná začiatočná dávka u pacientov starších ako 70 rokov je 5 mg (pozri časť 4.4). Nie je potrebná žiadna ďalšia úprava dávkovania, pokiaľ ide o vek.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebné upravovať dávku. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) sa odporúča začiatočná dávka 5 mg. Dávka 40 mg je kontraindikovaná u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Podávanie rosuvastatínu pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek je kontraindikované v akejkoľvek dávke (pozri časti 4.3 a 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s Childovým-Pughovým skóre 7 a nižším sa nezaznamenalo žiadne zvýšenie systémovej expozície rosuvastatínu. Zvýšenie systémovej expozície sa však pozorovalo u pacientov s Childovým-Pughovým skóre 8 a 9 (pozri časť 5.2). U týchto pacientov je potrebné zhodnotiť funkciu obličiek (pozri časť 4.4). Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním rosuvastatínu pacientom s Childovým-Pughovým skóre nad 9. Rosuvastatín je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene (pozri časť 4.3).

#### *Rasa*

U pacientov ázijského pôvodu sa pozorovala zvýšená systémovej expozícia (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2). Odporúčaná začiatočná dávka pre pacientov ázijského pôvodu je 5 mg. Dávka 40 mg je u týchto pacientov kontraindikovaná.

#### *Genetický polymorfizmus*

Je známe, že špecifické typy genetických polymorfizmov môžu viesť k nárastu expozície rosuvastatínu (pozri časť 5.2). Pre pacientov, u ktorých je známe, že majú takéto špecifické typy polymorfizmov, sa odporúča nižšia denná dávka rosuvastatínu.

#### *Pacienti s predispozíciou na vznik myopatie*

Odporúčaná začiatočná dávka je 5 mg u pacientov s predispozičnými faktormi na vznik myopatie (pozri časť 4.4).

Dávka 40 mg je u niektorých z týchto pacientov kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

#### *Súbežná liečba*

Rosuvastatín je substrátom rôznych transportných proteínov (napr. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (vrátane rabdomyolýzy) sa zvyšuje, keď je rosuvastatín podávaný súbežne s niektorými liekmi, ktoré môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu rosuvastatínu v dôsledku interakcií s týmito transportnými proteínmi (napr. cyklosporín a niektoré inhibítory proteázy, vrátane kombinácie ritonaviru s atazanavirom, lopinavirom a/alebo tipranavirom, pozri časti 4.4 a 4.5). Pokiaľ to je možné, majú sa zvážiť alternatívne lieky, a ak je to nevyhnutné, má sa zvážiť dočasné prerušenie liečby

rosuvastatínom. V situáciách, keď je súbežné podávanie týchto liekov s rosuvastatínom nevyhnutné, má sa starostlivo zvážiť prínos a riziko súbežnej liečby a úprava dávkovania rosuvastatínu (pozri časť 4.5).

#### Spôsob podávania

Rosucard sa môže užívať v ktoromkoľvek dennom čase s jedlom alebo bez jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

Rosuvastatín je kontraindikovaný:

- u pacientov s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- u pacientov s aktívnym ochorením pečene, vrátane nevysvetleného pretrvávajúceho zvýšenia sérových transamináz a akéhokoľvek zvýšenia sérových transamináz nad trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt (*upper limit of normal*, ULN),
- u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min),
- u pacientov s myopatiou,
- u pacientov, ktorí súbežne užívajú kombináciu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5),
- u pacientov, ktorí súbežne užívajú cyklosporín,
- v gravidite a počas laktácie a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú primeranú antikoncepciu.

Dávka 40 mg je kontraindikovaná u pacientov s predispozičnými faktormi na vznik myopatie/rabdomyolýzy. Tieto faktory zahŕňajú:

- stredne závažnú poruchu funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min)
- hypotyreoidizmus
- osobnú alebo rodinnú anamnézu dedičných muskulárnych porúch
- predchádzajúcu anamnézu muskulárnej toxicity po podaní iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy alebo fibrátov
- nadmerné požívanie alkoholu
- okolnosti, pri ktorých môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hladín
- pacientov ázijského pôvodu
- súbežné užívanie fibrátov (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Účinky na obličky

U pacientov, ktorí dostávali vyššie dávky rosuvastatínu, najmä 40 mg, sa pri vyšetrení moču, vykonanom pomocou diagnostických prúžkov, zistila proteinúria, ktorá bola väčšinou tubulárneho pôvodu a mala prechodný alebo intermitentný charakter. Proteinúria nebola prediktorom pre akútne alebo progresívne ochorenie obličiek (pozri časť 4.8). Výskyt hlásení závažných renálnych nežiaducich účinkov je pri postmarketingovom užívaní vyšší pri dávke 40 mg. U pacientov liečených dávkou 40 mg sa má zvážiť zaradenie sledovania obličkových funkcií do rutinných kontrol.

#### Účinky na kostrové svalstvo

U pacientov užívajúcich rosuvastatín v akýchkoľvek dávkach, najmä v dávkach vyšších ako 20 mg, boli hlásené účinky na kostrové svalstvo, akými sú napr. myalgia, myopatia a v zriedkavých prípadoch rabdomyolýza. Pri užívaní ezetimibu v kombinácii s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy bol vo veľmi zriedkavých prípadoch hlásený výskyt rabdomyolýzy. Nedajú sa vylúčiť farmakodynamické interakcie (pozri časť 4.5), a preto je potrebná zvýšená opatrnosť pri súbežnom užívaní týchto liekov. Rovnako ako pri iných inhibítormi HMG-CoA-reduktázy je výskyt prípadov rabdomyolýzy spojených s užívaním rosuvastatínu v postmarketingovom sledovaní vyšší pri dávke 40 mg.

#### Stanovovanie kreatínkinázy

Kreatínkináza (CK) sa nemá stanovovať po fyzickej námahe alebo v prítomnosti pravdepodobnej alternatívnej príčiny zvýšenia hodnoty CK, ktorá môže skresliť výsledok. Ak sú východiskové hodnoty CK významne zvýšené (> 5-krát ULN), treba vykonať potvrdzujúci test v priebehu 5 – 7 dní. Ak opakovaný test potvrdí východiskové hodnoty CK > 5-krát ULN, liečba sa nemá začať.

#### Pred liečbou

Rosuvastatín, podobne ako iné inhibítory reductázy HMG-CoA, je potrebné predpisovať opatrne pacientom s nasledujúcimi predispozičnými faktormi na vznik myopatie/rabdomyolýzy:

- porucha funkcie obličiek
  - hypotyreoidizmus
  - osobná alebo rodinná anamnéza dedičných muskulárnych porúch
  - predchádzajúca anamnéza muskulárnej toxicity po podaní iných inhibítorov HMG-CoA-reductázy alebo fibrátov
  - nadmerné požívanie alkoholu
  - vek nad 70 rokov
  - okolnosti, pri ktorých môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hladín (pozri časti 4.2, 4.5 a 5.2)
- súbežné užívanie fibrátov.

U týchto pacientov sa má zvážiť riziko liečby v porovnaní s možným prínosom liečby a odporúča sa ich klinické monitorovanie. Ak sú východiskové hodnoty CK významne zvýšené (> 5-krát ULN), liečba sa nemá začať.

#### Počas liečby

Pacientov treba požiadať, aby okamžite hlásili nevysvetliteľné bolesti svalov, slabosť alebo kŕče, najmä ak sú spojené s malátnosťou alebo horúčkou. U týchto pacientov je potrebné stanoviť hladinu kreatínkinázy. Ak dôjde k výraznému vzostupu hladiny kreatínkinázy (> 5-krát ULN) alebo ak sú muskulárne symptómy závažné, prípadne spôsobujú ťažkosti počas dňa (aj keď sú hodnoty CK ≤ 5-krát ULN), liečba sa má ukončiť. Po ústupe symptómov a návrate hodnôt CK do normálu sa má zvážiť opätovné podávanie rosuvastatínu alebo alternatívneho inhibítora HMG-CoA-reductázy v najnižšej dávke s dôsledným sledovaním. Pravidelné sledovanie hodnôt CK u asymptomatických pacientov nie je potrebné. Veľmi zriedkavo sa hlásila imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia (*immune-mediated necrotising myopathy*, IMNM) počas alebo po liečbe statínmi, vrátane rosuvastatínu. IMNM je klinicky charakterizovaná proximálnou svalovou slabosťou a zvýšenou hladinou kreatínkinázy v sére, ktoré pretrvávajú napriek prerušeniu liečby statínmi.

V klinických skúšaní sa u malého počtu pacientov užívajúcich rosuvastatín súbežne s inou liečbou nepreukázalo zosilnenie účinkov na kostrové svalstvo. Avšak u pacientov, ktorí užívali iné inhibítory HMG-CoA-reductázy spolu s derivátmi kyseliny fibrovej, vrátane gemfibrozilu, s cyklosporínom, kyselinou nikotínovou, azolovými antimykotikami, inhibítormi proteáz a makrolidovými antibiotikami sa pozoroval zvýšený výskyt myozitídy a myopatie.

Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, ak sa podáva súbežne s niektorými inhibítormi HMG-CoA-reductázy. Preto sa kombinácia rosuvastatínu a gemfibrozilu neodporúča. Prínos ďalšej úpravy hladiny lipidov súbežným podávaním rosuvastatínu s fibrátmi alebo niacínom sa má starostlivo zvážiť a má prevýšiť potenciálne riziká takýchto kombinácií. Užívanie rosuvastatínu v dávke 40 mg súbežne s fibrátmi je kontraindikované (pozri časti 4.5 a 4.8).

Rosucard sa nesmie podávať súbežne so systémovými formami kyseliny fusidovej alebo počas 7 dní po ukončení liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých sa považuje použitie systémovej kyseliny fusidovej za nevyhnutné, sa má liečba statínmi prerušiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych) u pacientov užívajúcich súbežne kyselinu fusidovú a statíny (pozri časť 4.5). Pacientov treba poučiť, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia akékoľvek príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti svalov. Liečbu statínom je možné znovu začať 7 dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej.

Za výnimočných okolností, kedy je potrebné dlhodobé systémové podávanie kyseliny fusidovej, napríklad pri liečbe závažných infekcií, možno v individuálnych prípadoch zvážiť súbežné podávanie Rosucardu a kyseliny fusidovej pod starostlivým lekárskeym dohľadom.

Rosuvastatín sa nemá podávať pacientom s akútnym závažným ochorením naznačujúcim myopatiu alebo s predispozíciou na vznik zlyhania obličiek v dôsledku rabdomyolýzy (napr. sepsa, hypotenzia, veľké chirurgické zákroky, trauma, závažné metabolické, endokrinné a elektrolytové poruchy alebo nekontrolované záchvaty).

#### Závažné kožné nežiaduce reakcie

Pri liečbe rosuvastatínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní tohto lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch závažných kožných reakcií a majú byť dôkladne sledovaní. Ak sa objavia prejavy a príznaky pripomínajúce tieto reakcie, liečba Rosucardom sa má okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Pokiaľ sa u pacienta počas užívania Rosucardu objavila závažná reakcia ako SJS alebo DRESS, liečba Rosucardom u tohto pacienta sa nesmie nikdy znovu začať.

#### Účinky na pečeň

Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, aj pri podávaní rosuvastatínu je potrebné venovať zvýšenú pozornosť pacientom, ktorí konzumujú nadmerné množstvá alkoholu a/alebo majú v anamnéze ochorenie pečene. Pred začiatkom a 3 mesiace po začatí liečby sa odporúča vykonať testy funkcie pečene. Liečba rosuvastatínom sa má prerušiť alebo dávkovanie znížiť, ak je hladina sérových transamináz 3-krát vyššia ako horná hranica normálnych hodnôt. Výskyt hlásení závažných hepatálnych nežiaducich účinkov (najmä zvýšenie hepatálnych transamináz) je pri postmarketingovom užívaní vyšší pri dávke 40 mg.

U pacientov so sekundárnou hypercholesterolémiou spôsobenou hypotyreoidizmom alebo nefrotickým syndrómom je potrebné vyliečiť základné ochorenie pred začatím liečby rosuvastatínom.

#### Rasa

Farmakokinetické štúdie preukázali zvýšenú expozíciu u pacientov ázijského pôvodu v porovnaní s belochmi, resp. kaukazskou rasou (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

#### Inhibítory proteázy

Zvýšenie systémovej expozície rosuvastatínu bolo pozorované u pacientov užívajúcich rosuvastatín súbežne s rôznymi inhibítormi proteázy v kombinácii s ritonavírom. Má sa zvážiť ako prínos znižovania hladiny lipidov užívaním rosuvastatínu u pacientov s HIV liečených inhibítormi proteázy, tak aj možnosť zvýšenia koncentrácie rosuvastatínu v plazme pri začatí liečby a pri titrácii dávky rosuvastatínu u pacientov liečených inhibítormi proteázy. Súbežné užívanie s niektorými inhibítormi proteázy sa neodporúča, kým sa neupraví dávka rosuvastatínu (pozri časti 4.2 a 4.5).

#### Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri užívaní statínov, hlavne pri dlhobojnej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Medzi prejavy patrí dyspnoe, suchý (neproduktívny) kašeľ a celkové zhoršenie zdravotného stavu (únava, úbytok hmotnosti, horúčka). Ak je podozrenie, že u pacienta sa vyvinulo intersticiálne ochorenie pľúc, liečba statínmi sa má ukončiť.

#### Diabetes mellitus

Niektoré údaje naznačujú, že statíny ako skupina liekov zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu v budúcnosti môžu vyvolať hyperglykémiu, ktorá už vyžaduje štandardnú liečbu diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje prospech liečby statínmi – zníženie vaskulárneho rizika, a preto nemá byť dôvodom na ukončenie liečby. Rizikovní pacienti (glykémia nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l, BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia)

majú byť klinicky aj biochemicky monitorovaní v súlade s národnými štandardnými terapeutickými postupmi.

V štúdiu JUPITER bola hlásená celková frekvencia diabetes mellitus 2,8 % u rosuvastatínu a 2,3 % u placebo, najmä u pacientov s glykémiou nalačno v rozmedzí 5,6 až 6,9 mmol/l.

#### Pediatrická populácia

Hodnotenie lineárneho rastu (výška), hmotnosti, BMI (body mass index) a sekundárnych znakov pohlavného dozrievania podľa Tannera je u pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov užívajúcich rosuvastatín obmedzené na dvojročné obdobie. Po dvoch rokoch liečby v rámci štúdie sa nezistil žiadny vplyv na rast, hmotnosť, BMI alebo sexuálne dozrievanie (pozri časť 5.1).

V klinických štúdiách u detí a dospelých užívajúcich rosuvastatín počas 52 týždňov sa pozorovali zvýšené CK > 10-krát ULN a svalové symptómy po cvičení alebo zvýšenej fyzickej aktivite častejšie v porovnaní s pozorovaním v klinických štúdiách u dospelých (pozri časť 4.8).

#### Pomocné látky

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Vplyv súbežne podávaných liekov na rosuvastatín

##### *Inhibitory transportných proteínov*

Rosuvastatín je substrátom pre určité transportné proteíny, vrátane transportéra hepatálneho vychytávania OATP1B1 a efluxného transportéra BCRP. Súbežné podávanie rosuvastatínu s liekmi, ktoré sú inhibítormi týchto transportných proteínov, môže viesť k zvýšeniu koncentrácie rosuvastatínu v plazme a k zvýšeniu rizika myopatie (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5 tabuľka 1).

##### *Cyklosporín*

Počas súbežného podávania rosuvastatínu a cyklosporínu sa pozorovalo, že hodnoty AUC rosuvastatínu boli v priemere 7-násobne vyššie v porovnaní s hladinami pozorovanými u zdravých dobrovoľníkov (pozri tabuľku 1). Rosuvastatín je kontraindikovaný u pacientov súbežne užívajúcich cyklosporín (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie s cyklosporínom nemalo vplyv na koncentrácie cyklosporínu v plazme.

##### *Inhibitory proteázy*

Hoci presný mechanizmus interakcie nie je známy, súbežné užívanie inhibítorov proteázy môže výrazne zvýšiť expozíciu rosuvastatínu (pozri tabuľku 1). Napríklad, súbežné podávanie 10 mg rosuvastatínu a kombinovaného lieku pozostávajúceho z dvoch inhibítorov proteázy (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) zdravým dobrovoľníkom v rámci farmakokinetického skúšania bolo spojené s približne trojnásobným a sedemnásobným zvýšením AUC a  $C_{max}$  rosuvastatínu v uvedenom poradí. Môže sa zväziť súbežné užívanie rosuvastatínu a niektorých kombinácií inhibítorov proteázy po starostlivom zvážení úprav dávok rosuvastatínu na základe očakávaného zvýšenia expozície rosuvastatínu (pozri časti 4.2 a 4.4 a 4.5 tabuľka 1).

##### *Gemfibrozil a iné hypolipidemiká*

Súbežné podávanie rosuvastatínu a gemfibrozilu viedlo k dvojnásobnému vzostupu  $C_{max}$  a AUC rosuvastatínu (pozri časť 4.4).

Na základe údajov zo špecifických interakčných štúdií sa nepredpokladajú žiadne farmakokineticky relevantné interakcie s fenofibrátom, farmakodynamické interakcie sa však vyskytnúť môžu.

Gemfibrozil, fenofibrát, iné fibráty a niacín (kyselina nikotínová) v dávkach znižujúcich lipidy ( $\geq 1$  g/deň) zvyšujú riziko myopatie, ak sa podávajú súbežne s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy,

pravdepodobne preto, že môžu spôsobiť myopatiu aj pri samostatnom podaní. Súbežné podávanie dávky 40 mg s fibrátmi je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4). Títo pacienti majú tiež začať liečbu dávkou 5 mg.

#### *Ezetimib*

Súbežné užívanie rosuvastatínu 10 mg a ezetimibu 10 mg u pacientov s hypercholesterolémiou malo za následok 1,2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu (tabuľka 1). Farmakodynamické interakcie medzi rosuvastatínom a ezetimibom, čo sa týka nežiaducich účinkov, sa nedajú vylúčiť (pozri časť 4.4).

#### *Antacidá*

Súbežné podávanie rosuvastatínu a suspenzie antacid obsahujúcej hydroxid hlinitý a horečnatý viedlo k poklesu plazmatickej koncentrácie rosuvastatínu približne o 50 %. Tento účinok sa však zmiernil, ak sa antacidum podalo 2 hodiny po podaní rosuvastatínu. Klinický význam tejto interakcie sa neskúmal.

#### *Erytromycín*

Súbežné podávanie rosuvastatínu a erytromycínu viedlo k 20 % poklesu AUC a k 30 % zníženiu hodnoty  $C_{max}$  rosuvastatínu. Príčinou tejto interakcie môže byť zvýšenie motility čreva vyvolané erytromycínom.

#### *Izoenzýmy cytochrómu P450*

Výsledky skúšaní *in vitro* a *in vivo* ukázali, že rosuvastatín nie je inhibítorom ani induktorom izoenzýmov cytochrómu P450. Navyše, rosuvastatín je slabým substrátom pre tieto izoenzýmy. Liekové interakcie v súvislosti s metabolizmom sprostredkovaným cytochrómom P450 sa preto neočakávajú. Medzi rosuvastatínom a flukonazolom (inhibítor CYP2C9 a CYP3A4), alebo ketokonazolom (inhibítor CYP2A6 a CYP3A4) sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné interakcie.

#### *Tikagrelor*

Tikagrelor môže ovplyvniť vylučovanie rosuvastatínu obličkami, a tým zvýšiť riziko kumulácie rosuvastatínu. Aj keď presný mechanizmus nie je známy, v niektorých prípadoch súbežné podávanie tikagreloru a rosuvastatínu viedlo k zníženej funkcii obličiek, zvýšeniu hladiny kreatínfosfokinázy a rabdomyolýze.

#### *Interakcie vyžadujúce úpravy dávky rosuvastatínu (pozri tiež tabuľku 1)*

Ak je nevyhnutné užívať rosuvastatín súbežne s inými liekmi, o ktorých je známe, že zvyšujú expozíciu rosuvastatínu, je potrebné upraviť dávku rosuvastatínu. Ak je očakávané zvýšenie expozície (AUC) približne dvojnásobné alebo vyššie, má sa začať s 5 mg dávkou rosuvastatínu denne. Maximálna denná dávka rosuvastatínu má byť upravená tak, aby očakávaná expozícia rosuvastatínu nepresahovala dávku 40 mg rosuvastatínu denne užívaného bez interakcií s liekmi, napríklad 20 mg dávka rosuvastatínu s gemfibrozilom (1,9-násobné zvýšenie) a 10 mg dávka rosuvastatínu s kombináciou atazanavir/ritonavir (3,1-násobné zvýšenie).

Ak sa u lieku pozorovalo nižšie ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu, počiatočná dávka nemusí byť znížená, ale je potrebná opatrnosť, ak sa dávka rosuvastatínu zvýši nad 20 mg.

<b>Tabuľka 1. Vplyv súbežne podávaných liekov na expozíciu rosuvastatínu (AUC; v zostupnom poradí podľa veľkosti) z publikovaných klinických štúdií</b>		
<b>2-násobné alebo vyššie ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu</b>		
<b>Dávkovací režim interagujúcich liekov</b>	<b>Dávkovací režim rosuvastatínu</b>	<b>Zmeny v AUC* rosuvastatínu</b>
sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/ voxilaprevir 100 mg + voxilaprevir 100 mg OD, 15 dní	10 mg, jednorazová dávka	7,4-násobne ↑
cyklosporín 75 mg BID až 200 mg BID, 6 mesiacov	10 mg OD, 10 dní	7,1-násobne ↑



darolutamid 600 mg BID, 5 dní	5 mg, jednorazová dávka	5,2-násobne ↑
regorafenib 160 mg, OD, 14 dní	5 mg, jednorazová dávka	3,8-násobne ↑
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dní	10 mg, jednorazová dávka	3,1-násobne ↑
velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jednorazová dávka	2,7-násobne ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dní	5 mg, jednorazová dávka	2,6-násobne ↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dní	10 mg, jednorazová dávka	2,3-násobne ↑
glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dní	5 mg OD, 7 dní	2,2-násobne ↑
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dní	20 mg OD, 7 dní	2,1-násobne ↑
klopidogrel 300 mg nárazovo, ďalej podávaná dávka 75 mg o 24 hodín	20 mg, jednorazová dávka	2-násobne ↑
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	1,9-násobne ↑
<b>Nižšie ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu</b>		
<b>Dávkovací režim interagujúcich liekov</b>	<b>Dávkovací režim rosuvastatínu</b>	<b>Zmeny v AUC* rosuvastatínu</b>
eltrombopag 75 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,6-násobne ↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dní	10 mg OD, 7 dní	1,5-násobne ↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,4-násobne ↑
dronedarón 400 mg BID	nie je k dispozícii	1,4-násobne ↑
itakonazol 200 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,4-násobne ↑**
ezetimib 10 mg OD, 14 dní	10 mg OD, 14 dní	1,2-násobne ↑**
<b>Zníženie AUC rosuvastatínu</b>		
<b>Dávkovací režim interagujúcich liekov</b>	<b>Dávkovací režim rosuvastatínu</b>	<b>Zmeny v AUC* rosuvastatínu</b>
erytromycín 500 mg QID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	20 % ↓
baikalín 50 mg TID, 14 dní	20 mg, jednorazová dávka	47 % ↓
<p>* Údaje uvádzané ako x-násobná zmena predstavujú jednoduchý pomer medzi súbežným podávaním a podávaním rosuvastatínu samotného. Údaje uvedené ako percentuálna zmena predstavujú percentuálny rozdiel v porovnaní s rosuvastatínom samotným.                      Zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“.</p> <p>** Uskutočnilo sa niekoľko interakčných štúdií s rôznymi dávkami rosuvastatínu, tabuľka ukazuje najvýznamnejšie pomery.                      AUC = plocha pod krivkou; OD = raz denne; BID = dvakrát denne; TID = trikrát denne; QID = štyrikrát denne</p>		

Nasledujúce lieky/kombinácie nemali pri súbežnom podávaní klinicky významný účinok na pomer AUC rosuvastatínu:

aleglitazar 0,3 mg počas 7 dní; fenofibrát 67 mg TID počas 7 dní; flukonazol 200 mg OD počas 11 dní; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID počas 8 dní; ketokonazol 200 mg BID počas 7 dní; rifampicín 450 mg OD počas 7 dní; silymarín 140 mg TID počas 5 dní.

#### Vplyv rosuvastatínu na súbežne podávané lieky

##### *Antagonisty vitamínu K*

Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, môže nasadenie liečby alebo zvyšovanie dávky rosuvastatínu u pacientov súbežne liečených antagonistami vitamínu K (napr. warfarín alebo iné kumarínové antikoagulanty) viesť k zvýšeniu medzinárodného normalizovaného pomeru (INR, International Normalised Ratio). Prerušenie podávania alebo zníženie dávky rosuvastatínu môže viesť k zníženiu INR. Za takýchto okolností je vhodné kontrolovať INR.

##### *Perorálne kontraceptíva/substitučná hormonálna liečba (hormone replacement therapy, HRT)*

Súbežné podávanie rosuvastatínu a perorálnych kontraceptív viedlo k vzostupu AUC etinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Takéto zvýšenie hladín v plazme je treba vziať do úvahy pri určení dávok perorálneho kontraceptíva. U pacientok užívajúcich súbežne rosuvastatín a substitučnú hormonálnu liečbu nie sú dostupné farmakokinetické údaje, a preto sa nedá vylúčiť, že môže dôjsť k podobnému účinku. Takáto kombinácia sa však podávala veľkému počtu žien v klinických štúdiách a bola dobre znášaná.

#### Iné lieky

##### *Digoxín*

Na základe údajov zo špecifických interakčných štúdií sa neočakávajú žiadne klinicky relevantné interakcie s digoxínom.

##### *Kyselina fusidová*

Interakčné štúdie s rosuvastatínom a kyselinou fusidovou sa neuskutočnili. Riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy sa môže zvyšovať pri súbežnom podávaní systémovej kyseliny fusidovej so statínmi. Mechanizmus tejto interakcie (či ide o farmakodynamickú alebo farmakokinetickú alebo obe) nie je dosiaľ známy. U pacientov liečených touto kombináciou bola hlásená rabdomyolýza (vrátane fatálnych prípadov).

Ak je liečba systémovej kyselinou fusidovou nevyhnutná, má sa počas liečby kyselinou fusidovou prerušiť liečba rosuvastatínom. Pozri tiež časť 4.4.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých. Rozsah interakcií u pediatrických pacientov nie je známy.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Rosuvastatín je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu.

Keďže cholesterol a iné produkty jeho biosyntézy sú pre vývoj plodu nenahraditeľné, potenciálne riziká vyplývajúce z inhibície HMG-CoA-reduktázy prevažujú nad prínosom liečby počas gravidity. Štúdie na zvieratách poskytli obmedzené dôkazy reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ak počas užívania tohto lieku pacientka otehotnie, liečbu je potrebné okamžite ukončiť.

Rosuvastatín sa vylučuje do mlieka potkaních samíc. O vylučovaní do materského mlieka u ľudí nie sú žiadne údaje. (Pozri časť 4.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Na základe farmakodynamických vlastností rosuvastatínu nie je pravdepodobné, že bude ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že počas liečby sa môže objaviť závrat.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie pozorované v súvislosti s podávaním rosuvastatínu sú spravidla mierne a prechodné. V kontrolovaných klinických skúšaní menej ako 4 % pacientov liečených rosuvastatínom ukončilo účasť v štúdií kvôli nežiaducim reakciám.

##### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Na základe údajov z klinických štúdií a rozsiahlych postmarketingových skúseností, nasledujúca tabuľka uvádza profil nežiaducich reakcií pre rosuvastatín. Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie výskytu a triedy orgánových systémov (SOC).

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií je usporiadaná podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie na základe údajov z klinických štúdií a postmarketingových skúseností**

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	zriedkavé	trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	zriedkavé	hypersenzitívne reakcie, vrátane angioedému
Poruchy endokrinného systému	časté	diabetes mellitus <sup>1</sup>
Psychické poruchy	neznáme	depresia
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy, závrat
	veľmi zriedkavé	polyneuropatia, strata pamäti
	neznáme	periférna neuropatia, poruchy spánku (vrátane nespavosti a nočných môr)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	neznáme	kašeľ, dýchavičnosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	zápcha, nauzea, bolesť brucha
	zriedkavé	pankreatitída
	neznáme	hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	zriedkavé	zvýšenie pečeňových transamináz
	veľmi zriedkavé	žltáčka, hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	pruritus, vyrážky, žihľavka
	neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)

<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	časté	myalgia
	zriedkavé	myopatia (vrátane myozitídy), rabdomyolýza, syndróm podobný lupusu, ruptúra svalov
	veľmi zriedkavé	artralgia
	neznáme	imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia, poruchy šliach, niekedy komplikované ruptúrou
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	veľmi zriedkavé	hematúria
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	veľmi zriedkavé	gynekomastia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	časté	asténia
	neznáme	edém

<sup>1</sup> Frekvencia závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (hladina glukózy v krvi nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia v anamnéze).

Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG CoA-reduktázy, výskyt nežiaducich účinkov lieku má stúpajúcu tendenciu so zvyšujúcou sa dávkou.

#### Účinky na obličky

U pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pri vyšetrení moču, vykonanom pomocou diagnostických prúžkov, zistila proteinúria, väčšinou tubulárneho pôvodu. Zmena z negatívneho alebo stopového nálezu bielkoviny v moči na ++ alebo viac v určitom časovom úseku liečby sa pozorovala pri podávaní rosuvastatínu 10 a 20 mg u menej ako 1 % pacientov, pri podávaní rosuvastatínu 40 mg približne u 3 %. Pri podávaní dávky 20 mg sa zistilo malé zvýšenie proteinúrie (z negatívneho alebo stopového nálezu na +). Počas ďalšej liečby došlo vo väčšine prípadov k spontánnemu zníženiu alebo k vymiznutiu proteinúrie. Zhodnotenie údajov z klinických skúšaní a z postmarketingového užívania doteraz neidentifikovalo príčinnú súvislosť medzi proteinúriou a akútnym alebo progresívnym ochorením obličiek.

U pacientov liečených rosuvastatínom sa pozoroval výskyt hematúrie a údaje z klinických skúšaní preukázali, že jej výskyt je nízky.

#### Účinky na kostrové svalstvo

U pacientov užívajúcich rosuvastatín v akýchkoľvek dávkach, najmä v dávkach vyšších ako 20 mg, boli hlásené účinky na kostrové svalstvo, akými sú napr. myalgia, myopatia (vrátane myozitídy) a v zriedkavých prípadoch rabdomyolýza s alebo bez akútneho zlyhania obličiek.

U pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pozoroval dávkovo závislý vzostup koncentrácie kreatínkinázy; vo väčšine prípadov bolo toto zvýšenie mierne, asymptomatické a prechodné. Ak sa hladiny CK zvýšia ( $> 5$ -krát ULN), liečba sa má prerušiť (pozri časť 4.4).

#### Účinky na pečeň

Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy u malého počtu pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pozoroval dávkovo závislý vzostup transamináz; vo väčšine prípadov bolo toto zvýšenie mierne, asymptomatické a prechodné.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené v súvislosti s niektorými statínmi:

- Sexuálna dysfunkcia
- Výnimočné prípady instersticiálneho ochorenia pľúc, najmä pri dlhodobej liečbe statínmi (pozri časť 4.4)

Výskyt prípadov rabdomyolýzy, závažných renálnych príhod a závažných hepatálnych príhod (najmä zvýšenie hodnôt pečeňových transamináz) je vyšší pri dávke 40 mg.

#### Pediatrická populácia

Zvýšenie kreatínkinázy > 10-krát ULN a svalové symptómy sa pozorovali po cvičení alebo zvýšenej fyzickej aktivite v 52-týždňovej klinickej štúdii u detí a dospievajúcich častejšie v porovnaní s dospelými (pozri časť 4.4). V ostatných ohľadoch, bezpečnostný profil rosuvastatínu bol u detí a dospievajúcich podobný v porovnaní s dospelými.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

Neexistuje žiadna špecifická liečba predávkovania. Ak dôjde k predávkovaniu, liečba je symptomatická a podľa potreby sa majú vykonať podporné opatrenia. Je potrebné sledovať funkcie pečene a hladiny kreatínkinázy. Hemodialýza pravdepodobne nemá prospešný účinok.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Hypolipidemiká, inhibítory HMG-CoA-reduktázy  
ATC kód: C10AA07

#### Mechanizmus účinku

Rosuvastatín je selektívny a kompetitívny inhibítor HMG-CoA-reduktázy, rýchlosť limitujúceho enzýmu, ktorý konvertuje 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzým A na mevalonát, prekursor cholesterolu. Primárnym miestom účinku rosuvastatínu je pečeň, cieľový orgán pre znižovanie hladiny cholesterolu.

Rosuvastatín zvyšuje počet LDL receptorov v pečeni na povrchu buniek, čím sa zvyšuje vychytávanie a katabolizmus LDL a inhibuje sa syntéza VLDL v pečeni, následkom čoho sa znižuje celkový počet častíc VLDL a LDL.

#### Farmakodynamické účinky

Rosuvastatín znižuje zvýšenú koncentráciu LDL-cholesterolu, koncentráciu celkového cholesterolu, triglyceridov a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Znižuje tiež hladiny ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (pozri tabuľku 3). Rosuvastatín tiež znižuje vzájomný pomer LDL-C/HDL-C, celkového C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a pomer ApoB/ApoA-I.

**Tabuľka 3. Odpoveď na dávku u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou (typ IIa a IIb) (upravené priemerné percento zmien v porovnaní s východiskovými hodnotami)**

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 účinok sa prejaví v priebehu 1 týždňa od začiatku liečby a 90 % maximálnej odpovede sa dosiahne spravidla do 2 týždňov. Maximálna odpoveď sa obvyčajne dosiahne do 4 týždňov a potom sa udržiava.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Rosuvastatín je účinný u dospelých pacientov s hypercholesterolémiou, s hypertriglyceridémiou i bez nej, bez ohľadu na rasu, pohlavie či vek; je účinný u špeciálnych skupín pacientov, napríklad u diabetikov a u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou.

Kumulované údaje z III. fázy klinického skúšania ukázali, že rosuvastatín bol účinný v liečbe väčšiny pacientov s hypercholesterolémiou typu IIa a IIb (priemerné východiskové hodnoty LDL-C okolo 4,8 mmol/l) podľa prijatých smerníc Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (EAS; 1998). Približne 80 % pacientov užívajúcich 10 mg dosiahlo cieľové hodnoty LDL-C (< 3 mmol/l), odporúčané smernicami EAS.

V rozsiahlej štúdií s pacientmi s heterozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie sa rosuvastatín podával 435 osobám v dávkach od 20 mg do 80 mg v rámci titrovania vhodnej sily lieku. Vo všetkých dávkach vykazoval priaznivý účinok na parametre lipidov a dosahovanie cieľov liečby. Po titrácii na dennú dávku 40 mg (12 týždňov liečby) sa hladina LDL-C znížila o 53 %. 33 % pacientov dosiahlo cieľové hodnoty pre hladinu LDL-C (< 3 mmol/l) stanovené v smerniciach EAS.

V rámci titrovania vhodnej sily lieku v otvorenej štúdií sa hodnotila odpoveď 42 pacientov (vrátane 8 pediatrických pacientov) s homozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie na rosuvastatín 20 mg – 40 mg. V celkovej populácii sa dosiahlo priemerné zníženie hladín LDL-C o 22 %.

V klinických skúšaniach, do ktorých bol zaradený obmedzený počet pacientov, sa preukázalo, že rosuvastatín má v kombinácii s fenofibrátom aditívny účinok na znižovanie hladiny triglyceridov a v kombinácii s niacinom na zvyšovanie hladiny HDL-C (pozri časť 4.4).

V multicentrickom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (METEOR) bolo 984 pacientov vo veku od 45 do 70 rokov s nízkym rizikom ischemickej choroby srdca (definovanom ako Framinghamovo riziko < 10 % počas viac ako 10 rokov), s priemernou hodnotou LDL-cholesterolu 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), ale so subklinickou aterosklerózou (zistenou pomocou CIMT – Carotid Intima Media Thickness) randomizovaných na liečbu buď rosuvastatínom 40 mg raz denne alebo placebom počas 2 rokov. Rosuvastatín v porovnaní s placebom signifikantne spomalil mieru progresie aterosklerotického procesu zisteného pomocou maximálnej zmeny CIMT na 12 miestach karotídy, a to o -0,0145 mm/rok (95 % CI -0,0196, -0,0093; p < 0,0001). Zmena z východiskovej hodnoty u skupiny pacientov liečených rosuvastatínom bola -0,0014 mm/rok (-0,12 %/rok/nesignifikantné/) v porovnaní s progresiou (+0,0131 mm/rok (1,12 %/rok/p < 0,0001/) u pacientov užívajúcich placebo. Zatiaľ sa nepreukázala priama súvislosť medzi znížením CIMT a redukciami rizika výskytu kardiovaskulárnych udalostí. Populácia pacientov, ktorá sa zúčastnila klinického skúšania METEOR, je z hľadiska koronárneho ochorenia srdca nízko riziková a nepredstavuje cieľovú populáciu pre liečbu rosuvastatínom v dávke 40 mg. Dávka 40 mg sa má podávať len pacientom s ťažkou hypercholesterolémiou s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (pozri časť 4.2).

Zdôvodnenie použitia statínov v primárnej prevencii: Intervenčná štúdia s rosuvastatínom (JUPITER štúdia), posudzovala vplyv rosuvastatínu na výskyt závažných aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení u 17 802 mužov (≥ 50 rokov) a žien (≥ 60 rokov).

Účastníci štúdie boli náhodne rozdelení do skupiny s placebom (n = 8 901) alebo rosuvastatínom 20 mg jedenkrát denne (n = 8 901) a boli sledovaní počas jej trvania priemerne 2 roky. Koncentrácia LDL-cholesterolu sa znížila o 45 % (p < 0,001) v rosuvastatínovej skupine v porovnaní so skupinou s placebom.

V post-hoc analýze vysoko rizikovej podskupiny subjektov s východiskovým Framinghamským rizikovým skóre > 20 % (1 558 osôb) došlo k významnému zníženiu kombinovaného koncového bodu kardiovaskulárnej smrti, mŕtvice a infarktu myokardu (p = 0,028) pri liečbe rosuvastatínom oproti placebo. Absolútne zníženie rizika bolo v pomere 8,8 prípadov na 1 000 pacientorokov. Celková mortalita sa v tejto vysoko rizikovej skupine nezmenila (p = 0,193). V post-hoc analýze vysoko rizikovej podskupiny subjektov (celkovo 9 302 osôb) s východiskovým SCORE rizikom  $\geq$  5 % (extrapolovaným, aby boli zahrnutí pacienti nad 65 rokov) došlo k významnému zníženiu kombinovaného koncového bodu kardiovaskulárnej smrti, mŕtvice a infarktu myokardu (p = 0,0003) pri liečbe rosuvastatínom oproti placebo. Absolútne zníženie rizika bolo v pomere 5,1 prípadov na 1 000 pacientorokov. Celková mortalita v tejto vysoko rizikovej skupine sa nezmenila (p = 0,076).

V štúdiu JUPITER prerušilo z dôvodu nežiaducich účinkov liečbu 6,6 % subjektov liečených rosuvastatínom a 6,2 % subjektov liečených placebom. Najčastejšie nežiaduce účinky, ktoré viedli k prerušeniu liečby boli: myalgia (0,3 % rosuvastatín, 0,2 % placebo), abdominálna bolesť (0,03 % rosuvastatín, 0,02 % placebo) a vyrážka (0,02 % rosuvastatín, 0,03 % placebo). Najčastejšie nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli s vyššou alebo rovnakou frekvenciou ako po podaní placebo, boli uroinfekcie (8,7 % rosuvastatín, 8,6 % placebo), nazofaryngitída (7,6 % rosuvastatín, 7,2 % placebo), bolesť chrbta (7,6 % rosuvastatín, 6,9 % placebo) a myalgia (7,6 % rosuvastatín, 6,6 % placebo).

#### Pediatrická populácia

V multicentrickej dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej, 12-týždňovej štúdiu (n = 176, z toho 97 chlapcov a 79 dievčat), nasledovanej 40-týždňovou otvorenou titračnou fázou rosuvastatínu (n = 173, z toho 96 chlapcov a 77 dievčat), užívali pacienti vo veku 10 – 17 rokov (Tannerovo štádium II-V, dievčatá, ktoré majú menštruáciu najmenej 1 rok) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, rosuvastatín 5, 10 alebo 20 mg alebo placebo denne počas 12 týždňov a potom užívali všetci rosuvastatín denne počas 40 týždňov. Pri vstupe do štúdie bolo približne 30 % pacientov vo veku 10 – 13 rokov a približne 17 % bolo v Tannerovom štádiu II, 18 % v Tannerovom štádiu III, 40 % v Tannerovom štádiu IV a 25 % bolo v Tannerovom štádiu V. Po 12-týždňovej štúdiu sa LDL-C znížil o 38,3 % s rosuvastatínom 5 mg, o 44,6 % s rosuvastatínom 10 mg a o 50,0 % s rosuvastatínom 20 mg, v porovnaní s 0,7 % znížením u placebo.

Na konci 40-týždňovej otvorenej fázy titrovaním do cieľovej hodnoty a zvyšovaním dávky do maximálne 20 mg jedenkrát denne dosiahlo cieľovú hodnotu LDL-C menej ako 2,8 mmol/l 70 zo 173 pacientov (40,5 %).

Po 52 týždňoch liečby v rámci štúdie sa nezistil vplyv na rast, hmotnosť, BMI alebo sexuálne dozrievanie (pozri časť 4.4). Táto štúdia (n = 176) nebola vhodná pre porovnanie zriedkavých nežiaducich účinkov.

Rosuvastatín sa skúmal aj v 2-ročnej, otvorenej štúdiu s titrovaním do cieľovej hodnoty u 198 detí s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 6 až 17 rokov (88 chlapcov a 110 dievčat, Tannerovo štádium < II-V). Úvodná dávka pre všetkých pacientov bola 5 mg rosuvastatínu jedenkrát denne. U pacientov vo veku 6 až 9 rokov (n = 64) sa mohla dávka titrovať až na maximálnu dávku 10 mg jedenkrát denne a u pacientov vo veku 10 až 17 rokov (n = 134) až na maximálnu dávku 20 mg jedenkrát denne.

Po 24 mesiacoch liečby rosuvastatínom bolo priemerné percentuálne zníženie LS od východiskovej hodnoty LDL-C -43 % (východisková hodnota: 236 mg/dl, 24. mesiac: 133 mg/dl). Pre vekovú skupinu 6 až < 10 rokov bolo priemerné percentuálne zníženie LS od východiskovej hodnoty LDL-C -43 % (východisková hodnota: 234 mg/dl, 24. mesiac: 124 mg/dl), pre vekovú skupinu 10 až < 14 rokov -45 % (východisková hodnota: 234 mg/dl, 24. mesiac: 124 mg/dl) a pre vekovú skupinu 14 až < 18 rokov -35 % (východisková hodnota: 241 mg/dl, 24. mesiac: 153 mg/dl).

Rosuvastatín v dávke 5 mg, 10 mg a 20 mg dosiahol tiež štatisticky významné priemerné zmeny od východiskových hodnôt nasledujúcich sekundárnych premenných lipidov a lipoproteínov: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL -C, TG/HDL-C, non HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Všetky tieto zmeny smerovali k zlepšeniu odpovedí lipidov a pretrvávali počas 2 rokov.

Žiadny vplyv na rast, hmotnosť, BMI ani sexuálne dozrievanie sa nezistil po 24 mesiacoch liečby (pozri časť 4.4).

Rosuvastatín sa skúmal v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej, skríženej štúdií s dávkou 20 mg jedenkrát denne oproti placebo u 14 detí a dospievajúcich (vo veku 6 až 17 rokov) s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. Štúdia zahŕňala aktívnu, 4-týždňovú, diétu úvodnú fázu, počas ktorej boli pacienti liečení rosuvastatínom v dávke 10 mg, skríženú fázu, ktorá zahŕňala 6-týždňovú liečbu rosuvastatínom v dávke 20 mg, ktorej predchádzalo alebo po ktorej nasledovalo podávanie placebo počas 6 týždňov a 12-týždňovú udržiavaciu fázu, počas ktorej boli všetci pacienti liečení rosuvastatínom v dávke 20 mg. Pacienti, ktorí vstúpili do štúdie počas liečby ezetimibom alebo aferézou, pokračovali v tejto liečbe aj počas celej štúdie.

Po 6 týždňoch liečby rosuvastatínom v dávke 20 mg sa v porovnaní s placebom pozorovalo štatisticky významné ( $p = 0,005$ ) zníženie LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl alebo 2,2 mmol/l). Pozorovali sa štatisticky významné poklesy Celkového-C (20,1 %,  $p = 0,003$ ), non-HDL-C (22,9 %,  $p = 0,003$ ) a ApoB (17,1 %,  $p = 0,024$ ). Poklesy sa pozorovali aj pri TG, LDL-C/HDL-C, Celkovom-C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C a ApoB/ApoA-1 po 6 týždňoch liečby rosuvastatínom v dávke 20 mg v porovnaní s placebom. Zníženie LDL-C po 6 týždňoch liečby rosuvastatínom v dávke 20 mg a následne po 6 týždňoch podávania placebo sa udržalo po dobu 12 týždňov pokračujúcej liečby. Jeden pacient mal ďalšie zníženie LDL-C (8,0 %), Celkového-C (6,7 %) a non-HDL-C (7,4 %) po 6 týždňoch liečby dávkou 40 mg po vzostupnej titrácii. Počas predĺženej otvorenej liečby sa u 9 z týchto pacientov s rosuvastatínom v dávke 20 mg počas až 90 týždňov dosiahla redukcia LDL-C v rozmedzí od -12,1 % do -21,3 %.

V rámci titrovania vhodnej sily lieku v otvorenej štúdií u 7 hodnotiteľných detských a dospievajúcich pacientov (vo veku 8 až 17 rokov) s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (pozri vyššie) percentuálne zníženie LDL-C (21,0 %), Celkového-C (19,2 %) a non-HDL-C (21,0 %) od východiskovej hodnoty po 6 týždňoch liečby rosuvastatínom v dávke 20 mg sa zhodovalo so znížením pozorovaným vo vyššie uvedenej štúdií u detí a dospievajúcich s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s rosuvastatínom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie, primárnej kombinovanej (zmiešanej) dyslipidémie a v prevencii kardiovaskulárnych príhod (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Maximálne koncentrácie rosuvastatínu v plazme sa dosahujú približne 5 hodín po perorálnom podaní. Absolútna biologická dostupnosť je približne 20 %.

### Distribúcia

Rosuvastatín sa extenzívne vychytáva v pečeni, ktorá je primárnym miestom syntézy cholesterolu a klirensu LDL-C. Distribučný objem rosuvastatínu je približne 134 l. Približne 90 % rosuvastatínu sa viaže na bielkoviny plazmy, hlavne na albumín.

### Biotransformácia



Rosuvastatín sa čiastočne metabolizuje (približne 10 %). Metabolické štúdie *in vitro* s použitím ľudských hepatocytov naznačujú, že rosuvastatín je slabým substrátom pre metabolizmus sprostredkovaný cytochrómom P450. CYP2C9 bol hlavným izoenzýmom, v menšej miere 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavnými identifikovanými metabolitmi sú N-desmetyl metabolit a laktónový metabolit. N-desmetyl metabolit je približne o 50 % menej účinný ako rosuvastatín, kým laktónová forma sa považuje za klinicky neúčinnú. Rosuvastatín je zodpovedný za viac ako 90 % inhibície aktivity HMG-CoA-reduktázy v cirkulácii.

#### Eliminácia

Približne 90 % rosuvastatínu sa vylúči v nezmenenej forme stolicou (vo forme absorbovaného a neabsorbovaného liečiva) a zvyšok močom. Približne 5 % sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Polčas eliminácie z plazmy je približne 19 hodín. Polčas eliminácie sa so zvyšujúcou dávkou nezvyšuje. Geometrický priemer hodnoty plazmatického klírensu je približne 50 l/h (koeficient zmeny 21,7 %). Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, do hepatálnej absorpcie rosuvastatínu je zapojený membránový prenášač OATP-C. Tento prenášač je dôležitý pre elimináciu rosuvastatínu pečeňou.

#### Linearita

Systémová expozícia rosuvastatínu sa zvyšuje proporcionálne v závislosti od dávky. Po podaní viacnásobných denných dávok nie sú zmeny vo farmakokinetických parametroch.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Vek a pohlavie*

Farmakokinetika rosuvastatínu nie je klinicky relevantne ovplyvnená vekom ani pohlavím u dospelých. Expozícia u detí a dospievajúcich s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou sa zdá byť porovnateľná alebo nižšia ako u dospelých pacientov s dyslipidémiou (pozri „Pediatrická populácia“ nižšie).

##### *Rasa*

Farmakokinetické štúdie preukázali približne dvojnásobné zvýšenie strednej hodnoty AUC a  $C_{max}$  u pacientov ázijského pôvodu (Japonci, Číňania, Filipínci, Vietnamci a Kórejci) v porovnaní s kaukazskou rasou (belochmi). U Indov sa vyskytla približne 1,3-násobná elevácia strednej hodnoty AUC a  $C_{max}$ . Populačná farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike medzi kaukazskou a čiernou rasou.

##### *Porucha funkcie obličiek*

V klinickom skúšaní s pacientmi s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek nemali poruchy mierneho až stredného stupňa vplyv na koncentrácie rosuvastatínu alebo N-desmetylmethylmetabolitu v plazme. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa však zistil 3-násobný vzostup koncentrácie v plazme a 9-násobný vzostup koncentrácie N-desmetylmethylmetabolitu v plazme v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Rovnovážne stavy plazmatických koncentrácií rosuvastatínu u pacientov na hemodialýze boli približne o 50 % vyššie v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

##### *Porucha funkcie pečene*

V štúdií, ktorej sa zúčastnili pacienti s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene, sa nedokázala zvýšená expozícia rosuvastatínu u pacientov s Childovým-Pughovým skóre 7 alebo nižším. U dvoch pacientov s Childovým-Pughovým skóre 8 a 9 sa však zistilo najmenej dvojnásobné zvýšenie systémovej expozície v porovnaní s pacientmi s nižším Childovým-Pughovým skóre. U pacientov s Childovým-Pughovým skóre vyšším ako 9 nie sú žiadne skúsenosti.

##### *Genetický polymorfizmus*

Dispozícia inhibítorov HMG-CoA-reduktázy, vrátane rosuvastatínu, zahŕňa OATP1B1 a BCRP transportné proteíny. U pacientov s genetickými polymorfizmami SLCO1B1 (OATP1B1) a/alebo ABCG2 (BCRP) existuje riziko zvýšenej expozície rosuvastatínu. Individuálny polymorfizmus SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA je spojený so zvýšením expozície rosuvastatínu (AUC) v porovnaní s genotypmi SLCO1B1 c.521TT alebo ABCG2 c.421CC. Táto špecifická genotypizácia nie

je súčasťou bežnej klinickej praxe, ale ak je známe, že pacient má tieto typy polymorfizmov, odporúča sa podávať nižšiu dennú dávku rosuvastatínu.

#### *Pediatrická populácia*

Dve farmakokinetické štúdie s rosuvastatínom (podávaným vo forme tabliet) u pediatrických pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku od 10 do 17 rokov alebo od 6 do 17 rokov (celkom 214 pacientov) preukázali, že expozícia u pediatrických pacientov sa zdá byť porovnateľná alebo nižšia ako expozícia u dospelých pacientov. Expozícia rosuvastatínu bola predvídateľná s ohľadom na dávku a čas po dobu 2 rokov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Špecifické testy na účinky hERG neboli skúmané. Nežiaduce reakcie sa nepozorovali v klinických skúšaníach ale zistili sa u zvierat pri hladinách expozície podobnej klinickej expozícii nasledovne: v skúšaníach toxicity po opakovanom podávaní sa pozorovali histopatologické zmeny pečene pravdepodobne vzhľadom na farmakologický účinok rosuvastatínu u myší, potkanov a s nižším rozsahom účinkov na močový mechúr u psov, avšak nie u opíc. Okrem toho sa pozorovala testikulárna toxicita u opíc a psov pri vyšších dávkach. Reprodukčná toxicita evidentná u potkanov, zníženie počtu vrhov, zníženie hmotnosti mláďat vo vrhu a ich prežitia sa pozorovala pri dávkach toxických pre matku, kde systémová expozícia bola niekoľkokrát vyššia ako hodnota terapeutической expozície.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro:

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza  
kroskarmelóza, sodná soľ  
oxid kremičitý, koloidný  
stearát horečnatý

#### Obalová vrstva:

hypromelóza 2910/5  
makrogol 6000  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec  
červený oxid železa (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

OPA/Al/PVC/Al blistrové balenie, papierová škatuľa.

Veľkosť balenia: 28, 30, 84, 90, 98, 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Rosucard 10 mg: 31/0829/09-S

Rosucard 20 mg: 31/0830/09-S

Rosucard 40 mg: 31/0831/09-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 16. decembra 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. apríla 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2022