

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

ZAHRON 15 mg  
ZAHRON 30 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

ZAHRON 15 mg:  
Každá tableta obsahuje 15 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu).  
Každá tableta obsahuje 137,16 mg monohydrátu laktózy.

ZAHRON 30 mg:  
Každá tableta obsahuje 30 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu).  
Každá tableta obsahuje 274,32 mg monohydrátu laktózy.

Každá tableta obsahuje chinolínovú žltú, hliníkový lak (E 104).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

ZAHRON 15 mg:  
Okrúhle, bikonvexné tablety žltkastej farby, s priemerom 8 mm, s vyrazeným „15“ na jednej strane a „15“ na druhej strane.

ZAHRON 30 mg:  
Okrúhle, bikonvexné tablety žltkastej farby, s priemerom 10 mm, s vyrazeným „30“ na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Liečba hypercholesterolémie

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

Dospelí, dospelievajúci a deti vo veku 6 rokov a staršie s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou ako doplnok k diéte a inej liečbe na zníženie hladiny lipidov (napr. LDL aferéza) alebo ak tieto liečebné postupy nie sú vhodné.

##### Prevenia kardiovaskulárnych príhod

Prevenia závažných kardiovaskulárnych príhod u pacientov, u ktorých sa predpokladá vysoké riziko prvej kardiovaskulárnej príhody (pozri časť 5.1), ako doplnok k úprave ďalších rizikových faktorov.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pred začatím liečby sa pacientovi musí naordinovať štandardný diétny režim na zníženie cholesterolu, ktorý sa má dodržiavať počas celej liečby. Dávkovanie má byť individuálne v závislosti od cieľa liečby a odozvy pacienta, v súlade s platnými odporúčaniami.

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

Pre dávky, ktoré sa nedajú zrealizovať/uskutočniť s týmito silami, sú k dispozícii ďalšie sily tohto lieku.

### Liečba hypercholesterolémie

Odporúčaná začiatková dávka je 5 alebo 10 mg perorálne raz denne u pacientov, ktorí doteraz neužívali statíny, aj u pacientov, ktorým sa zmenila liečba z iného inhibítora HMG-CoA-reduktázy na rosuvastatín. Pri určovaní začiatkovej dávky treba brať do úvahy hladinu cholesterolu u pacienta, kardiovaskulárne riziko, ako aj možné riziko vzniku nežiaducich účinkov (pozri nižšie). 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 účinkov pri užívaní dávky 40 mg v porovnaní s nižšími dávkami lieku (pozri časť 4.8), finálna titrácia na maximálnu dávku 40 mg sa má zvážiť až po ďalšom 4 týždňovom období liečby, a to 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 lekárskeym dohľadom (pozri časť 4.4). Odporúča sa, aby pacient, ktorý začína užívať dávku 40 mg, bol pod dohľadom lekára.

### Prevenia kardiovaskulárnych príhod

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

### Pediatická populácia

Použitie v pediatickej populácii majú určovať iba špecialisti.

*Pediatická populácia vo veku 6 – 17 rokov (Tannerovo štádium <II-V)*

### Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia

U pediatickej populácie s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou je zvyčajná začiatková dávka 5 mg denne.

- U detí vo veku 6 až 9 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou je zvyčajné rozmedzie dávky 5-10 mg perorálne jedenkrát denne. Bezpečnosť a účinnosť dávok vyšších ako 10 mg nebola u tejto populácie skúmaná.
- U detí vo veku 10 až 17 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou je zvyčajné rozmedzie dávky 5-20 mg perorálne jedenkrát denne. Bezpečnosť a účinnosť dávok vyšších ako 20 mg nebola u tejto populácie skúmaná.

Titrácia sa má u pediatických pacientov vykonať podľa individuálnej odpovede a znášanlivosti, ako je uvedené v odporúčaníach pre liečbu pediatickej populácie (pozri časť 4.4). Pred začatím liečby rosuvastatínom je potrebné deti a dospievajúcich nastaviť na 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.

Odporúča sa začiatková dávka 5 až 10 mg jedenkrát denne v závislosti od veku, hmotnosti a predchádzajúceho použitia statínu.

Titrácia na maximálnu dávku 20 mg jedenkrát denne sa má u pediatických pacientov vykonať podľa individuálnej odpovede a znášanlivosti, ako je uvedené v odporúčaníach pre liečbu pediatickej

populácie (pozri časť 4.4). Pred začatím liečby rosuvastatínom je potrebné deti a dospievajúcich nastaviť na štandardnú diétu na zníženie cholesterolu; táto diéta má pokračovať počas liečby rosuvastatínom.

Skúsenosti s inými dávkami ako 20 mg v tejto populácii sú obmedzené.

U pediatrických pacientov nie je vhodné používať rosuvastatín v dávke 40 mg.

#### *Deti mladšie ako 6 rokov*

Bezpečnosť a účinnosť používania sa neskúmala u detí mladších ako 6 rokov. Preto sa ZAHRON neodporúča u detí mladších ako 6 rokov.

#### **Použitie u starších pacientov**

Odporúčaná začiatková dávka u pacientov starších ako 70 rokov je 5 mg (pozri časť 4.4). Nie je potrebná žiadna ďalšia úprava dávkovania vzhľadom na vek.

#### **Pacienti s poruchou funkcie obličiek**

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebné upravovať dávku. U pacientov so stredne ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) je odporúčaná začiatková dávka 5 mg. Dávka 30 mg a 40 mg je kontraindikovaná u pacientov so stredne ťažkým poškodením obličiek. Podávanie ZAHRONU pacientom s ťažkým poškodením obličiek je kontraindikované pre všetky dávky (pozri časti 4.3 a 5.2).

#### **Pacienti s poruchou funkciou 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 poškodenie pečene (pozri časť 4.4). Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním rosuvastatínu pacientom s Childovým-Pughovým skóre nad 9. ZAHRON je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene (pozri časť 4.3).

#### **Rasa**

U pacientov ázijského pôvodu sa pozorovala zvýšená systémovej expozícia (pozri časti 4.4 a 5.2). Odporúčaná začiatková dávka pre pacientov ázijského pôvodu je 5 mg. Dávka 30 mg a 40 mg je kontraindikovaná u pacientov ázijského pôvodu.

#### **Genetický polymorfizmus**

Sú známe špecifické typy génového polymorfizmu, ktoré vedú ku zvýšenej expozícii rosuvastatínu (pozri časť 5.2). Pre pacientov, o ktorých je známe, že majú takéto špecifické typy polymorfizmov, sa odporúča nižšia denná dávka rosuvastatínu.

#### **Pacienti s predispozíciou pre vznik myopatie**

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

Dávka 30 mg a 40 mg je u 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 potrebné, 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).

### 4.3 Kontraindikácie

ZAHRON je kontraindikovaný:

- u pacientov s precitlivosťou na rosuvastatín 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 (ULN)
- u pacientov s ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- u pacientov s myopatiou
- u pacientov súbežne užívajúcich kombináciu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5)
- u pacientov, ktorí súbežne užívajú cyklosporín
- počas gravidity a laktácie a u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú primeranú antikoncepciu.

Dávka 30 mg a 40 mg je kontraindikovaná u pacientov s nasledovnými predispozičnými faktormi pre vznik myopatie/rabdomyolýzy. Medzi tieto faktory patrí:

- stredne ťažké poškodenie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min)
- hypotyreoidizmus
- osobná alebo rodinná anamnéza dedičných muskulárnych porúch
- predchádzajúca anamnéza muskulárnej toxicity po podaní iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy alebo fibrátov
- nadmerné požívanie alkoholu
- okolnosti, pri ktorých môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hladín
- pacienti ázijského pôvodu
- súbežné užívanie fibrátov

(Pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Vplyv 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 30 mg a 40 mg je vhodné zvažovať zaradenie sledovania obličkových funkcií do rutinných kontrol.

#### Vplyv 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 celkom vylúčiť farmakodynamické interakcie (pozri časť 4.5), a preto je potrebná zvýšená opatrnosť pri súbežnom užívaní týchto liekov. Rovnako ako u iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy je výskyt prípadov rabdomyolýzy spojených s užívaním ZAHRONU v postmarketingovom sledovaní vyšší pri dávke 40 mg.

#### Stanovovanie hladiny kreatínkinázy

Kreatínkináza (CK) sa nemá stanovovať po fyzickej námahe, alebo v prípade akejkol'vek inej možnej príčiny zvýšenia hodnoty CK, ktorá môže skresliť výsledok. Ak sú východiskové hodnoty CK významne zvýšené (>5xULN), je treba vykonať potvrdzujúci test v priebehu 5-7 dní. Ak opakovaný test potvrdí CK >5xULN, liečba sa nemá začať.

#### Pred liečbou

ZAHRON, podobne ako iné inhibítory reductázy HMG-CoA, je potrebné predpisovať s opatrnosťou pacientom s nasledovnými predispozičnými faktormi pre vznik myopatie/rabdomyolýzy:

- poškodenie obličiek
- hypotyroidizmus
- 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 ( $>5xULN$ ), liečba sa nemá začať.

### Počas liečby

Pacientov musíte požiadať, aby okamžite hlásili nevysvetliteľné bolesti svalov, svalovú slabosť alebo svalové kŕče, najmä ak sú spojené s celkovým pocitom choroby alebo horúčkou. U týchto pacientov je potrebné vyšetriť hladinu kreatínkinázy. Ak dôjde k výraznému vzostupu hladiny kreatínkinázy ( $>5xULN$ ), alebo ak sú muskulárne symptómy závažné a spôsobujú ťažkosti počas dňa (aj keď sú hodnoty CK  $\leq 5xULN$ ), liečba sa musí vysadiť. Ak príznaky ustúpia a hodnoty CK sa vrátia k normálu, potom možno zvážiť opätovné podávanie ZAHRONU alebo alternatívneho inhibítora HMG-CoA-reductázy v najnižšej dávke a pacienta je treba starostlivo sledovať. Pravidelné sledovanie hodnôt CK u asymptomatických pacientov nie je potrebné.

V klinických skúšaní sa u malého počtu pacientov užívajúcich rosuvastatín súbežne s inou terapiou nepreukázalo zosilnenie účinkov na kostrové svalstvo. 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 však pozoroval zvýšený výskyt myozitídy a myopatie.

Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, ak sa podáva súbežne s niektorými inhibítormi HMG-CoA-reductázy. Preto sa kombinácia ZAHRONU a gemfibrozilu neodporúča. Prínos ďalšej úpravy hladín lipidov súbežným podávaním ZAHRONU s fibrátmi alebo niacínom má prevýšiť potenciálne riziká takýchto kombinácií. Užívanie rosuvastatínu v dávke 30 mg a 40 mg súbežne s fibrátmi je kontraindikované (pozri časť 4.5 a časť 4.8).

ZAHRON sa nesmie podávať súbežne so systémovými formami kyseliny fusidovej alebo do 7 dní po ukončení liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, kde je systémové použitie kyseliny fusidovej považované za podstatné, má sa liečba statínmi po celú dobu trvania liečby kyselinou fusidovou vysadiť. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane niektorých fatálnych prípadov) u pacientov užívajúcich kyselinu fusidovú a statíny v kombinácii (pozri časť 4.5). Pacienti by mali byť poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia príznaky svalovej slabosti, bolesť alebo citlivosť.

Liečba statínmi môže byť znovu začatá sedem dní po podaní poslednej dávky kyseliny fusidovej. Za výnimočných okolností, ak je potrebné dlhodobé systémové podávanie kyseliny fusidovej, napr. na liečbu závažných infekcií, nutnosť súbežného podávania ZAHRONU a kyseliny fusidovej sa má zvážiť len v individuálnom prípade a pod prísny lekársky dohľadom.

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

### Vplyv na pečeň

Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reductázy, aj pri podávaní ZAHRONU je potrebné venovať zvýšenú pozornosť pacientom, ktorí konzumujú nadmerné množstvá alkoholu a/alebo majú v anamnéze ochorenie pečene. Pred začiatkom a 3 mesiace po nasadení liečby sa odporúča vykonať pečeňové testy. Liečba sa má prerušiť alebo dávkovanie znížiť, ak hladina sérových transamináz je 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 terapie ZAHRONOM.

### **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 zväžiť prínos znižovania hladiny lipidov užívaním ZAHRONU u pacientov s HIV liečených inhibítormi proteázy aj možnosť zvýšenia koncentrácie rosuvastatínu v plazme pri začatí liečby a pri titrácii dávky ZAHRONU u pacientov liečených inhibítormi proteázy. Súbežné užívanie s niektorými inhibítormi proteázy sa neodporúča, kým sa neupraví dávka ZAHRONU (pozri časti 4.2 a 4.5).

### **Intersticiálne ochorenie pľúc**

Výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc boli hlásené pri užívaní niektorých statínov, najmä pri dlhodobej liečbe (pozri časť 4.8). Prejavy zahŕňajú dýchavičnosť, neproduktívny kašeľ a zhoršenie celkového zdravotného stavu (únava, úbytok na váhe a horúčka). Ak je podozrenie, že pacient má rozvinuté intersticiálne ochorenie pľúc, liečba statínmi sa má prerušiť.

### **Diabetes mellitus**

Niektoré údaje naznačujú, že statíny spôsobujú zvýšenie hladiny glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku cukrovky môžu vyvolať hyperglykémiu vyžadujúcu si príslušnú liečbu. Toto riziko by však nemalo byť dôvodom na prerušenie liečby statínmi, pretože prínosy vyplývajúce zo zníženia rizika vzniku cievnych ochorení z dôvodu užívania statínov sú väčšie. Rizikových pacientov (hladina glukózy nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšené hladiny triglyceridov, vysoký krvný tlak) je potrebné sledovať klinicky, ako aj biochemicky v súlade s národnými odporúčaniami.

V štúdií JUPITER sa zistilo, že celková prevalencia diabetu u pacientov užívajúcich rosuvastatín dosahovala 2,8 %, u pacientov užívajúcich placebo bola 2,3%, väčšinou u pacientov s hladinou glukózy nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l.

### **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 ZAHRONOM sa má okamžite ukončiť a má sa zväžiť alternatívna liečba.

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

### **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 dospievajúcich 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 laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje chinolínovú žltú, hliníkový lak (E 104).  
Môže vyvolať alergické reakcie.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

##### Vplyv súbežne podávaných liekov na rosuvastatín

**Inhibítory 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 nemalo vplyv na koncentrácie cyklosporínu v plazme.

**Inhibítory 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 ZAHRONU a niektorých kombinácií inhibítorov proteázy po starostlivom zvážení úprav dávok ZAHRONU 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). Avšak 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 plazmatických koncentrácií 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.

**Enzymy cytochrómu P450:** Výsledky skúšok *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 akumulácie rosuvastatínu. Aj keď presný mechanizmus nie je známy, v niektorých prípadoch súbežné podávanie tikagreloru a rosuvastatínu viedlo k zníženej funkcii obličiek, zvýšeniu hladiny kreatínfosfokinázy (creatine phosphokinase, CPK) 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) 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).

V prípade, že liek zvyšuje AUC rosuvastatínu o menej ako 2-násobne, nie je nutné znižovať začiatočnú dávku, je však potrebné postupovať opatrne, ak sa dávka ZAHRONU zvýši na viac ako 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 viac 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/velpastavir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) OD, 15 dní	10 mg, jednorazová dávka	7,4-násobné ↑
cyklosporín 75 mg BID až 200 mg BID, 6 mesiacov	10 mg OD, 10 dní	7,1-násobné ↑
darolutamid 600 mg BID, 5 dní	5 mg, jednorazová dávka	5,2-násobné ↑
regorafenib 160 mg, OD, 14 dní	5 mg, jednorazová dávka	3,8-násobné ↑
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dní	10 mg, jednorazová dávka	3,1-násobné ↑
velpatasvir 100 mg, OD	10 mg, jednorazová dávka	2,7-násobné ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dní	5 mg, jednorazová dávka	2,6-násobné ↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dní	10 mg, jednorazová dávka	2,3-násobné ↑
glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dní	5 mg jednorazová dávka, 7 dní	2,2-násobné ↑
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dní	20 mg OD, 7 dní	2,1-násobné ↑
klopidogrel 300 mg nárazovo, po ktorom nasleduje 75 mg o 24 hodín	20 mg, jednorazová dávka	2-násobné ↑
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	1,9-násobné ↑
<b>Menej ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu</b>		
<b>Dávkovací režim interagujúcich liekov</b>	<b>Dávkovací režim rosuvastatínu</b>	<b>Zmena AUC* rosuvastatínu</b>

eltrombopag 75 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,6-násobné ↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dní	10 mg OD, 7 dní	1,5-násobné ↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,4-násobné ↑
dronedarón 400 mg BID	nie je k dispozícii	1,4-násobné ↑
itakonazol 200 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,4-násobné ↑**
ezetimib 10 mg OD, 14 dní	10 mg OD, 14 dní	1,2-násobné ↑**
<b>Zníženie AUC rosuvastatínu</b>		
<b>Dávkovací režim interagujúcich liekov</b>	<b>Dávkovací režim rosuvastatínu</b>	<b>Zmena 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 % ↓
* 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 „↑“, žiadna zmena ako „↔“, zníženie ako „↓“.		
** 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		

Nasledujúce liečivá/kombinácie nemali klinicky významný vplyv na pomer AUC rosuvastatínu pri súbežnom podávaní: aleglitazar v dávke 0,3 mg podávanej počas 7 dní; fenofibrát v dávke 67 mg podávanej TID počas 7 dní; flukonazol v dávke 200 mg podávanej OD počas 11 dní; fosamprenavir v dávke 700 mg/ritonavir v dávke 100 mg podávanej BID počas 8 dní; ketokonazol v dávke 200 mg podávanej BID počas 7 dní; rifampicín v dávke 450 mg podávanej OD počas 7 dní; silymarín v dávke 140 mg podávanej TID počas 5 dní.

#### Vplyv rosuvastatínu na súbežne podávané lieky

**Antagonisty vitamínu K:** Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, môže začatie liečby alebo zvyšovanie dávky rosuvastatínu u pacientov súbežne liečených antagonistami vitamínu K (napr. warfarín alebo iné kumarínové antikoagulantia) 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 (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 efektu. Takáto kombinácia sa však podávala veľkému počtu žien v klinických štúdiách a bola dobre znášaná.

#### **Iné lieky a ZAHRON**

*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 zvýšiť pri súbežnom systémovom podávaní kyseliny fusidovej so statínmi. Mechanizmus tejto interakcie (či už farmakodynamickej alebo farmakokinetickej, alebo obidvoch) nie je zatiaľ známy. U pacientov liečených touto kombináciou sa zaznamenala rabdomyolýza (vrátane niektorých fatálnych prípadov).

Ak je liečba systémovou kyselinou fusidovou nevyhnutná, liečba rosuvastatínom sa má vysadiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou. Pozri tiež časť 4.4.

**Pediatriká populácia:** Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých. Rozsah vzájomného pôsobenia u pediatrických pacientov nie je známy.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

ZAHRON je kontraindikovaný počas gravidity a laktácie.

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby.

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

U potkanov sa rosuvastatín vylučuje do mlieka. O vylučovaní do ľudského mlieka 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 účinky pozorované v súvislosti s podávaním rosuvastatínu sú spravidla mierne a prechodné. V kontrolovaných klinických skúšaní menej ako 4 % pacientov liečených rosuvastatínom ukončilo účasť v štúdiu kvôli nežiaducim účinkom.

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Na základe údajov z klinických štúdií a rozsiahlych postmarketingových skúseností je v nasledujúcej tabuľke uvedený profil nežiaducich reakcií pre rosuvastatín. Nižšie uvedené nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa frekvencie výskytu a triedy orgánových systémov (system organ class, SOC).

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je usporiadaná nasledovne:

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), s neznámou frekvenciou (z dostupných údajov).

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

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			trombocytopenia		
Poruchy imunitného systému			hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému		
Poruchy endokrinného systému	diabetes mellitus <sup>1</sup>				
Psychické poruchy					depresia
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat			polyneuropatia, strata pamäti	periférna neuropatia, poruchy spánku (vrátane nespavosti a nočných mór)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka					kašeľ, dýchavičnosť

a mediastína					
Poruchy gastrointestinálneho traktu	zápcha, nauzea, bolesť brucha		pankreatitída		hnačka
Poruchy pečene a žľových ciest			zvýšenie hepatálnych transamináz	žltáčka, hepatitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus, vyrážka, žihľavka			Stevensov-Johnsonov syndróm, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia		myopatia (vrátane myozitídy), rabdomyolýza, syndróm podobný lupusu, ruptúra svalu	artralgia	poruchy šliach, niekedy komplikované ruptúrou, imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia
Poruchy obličiek a močových ciest				hematúria	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				gynekomastia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia				edém
<sup>1</sup> Frekvencia závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI $> 30$ kg/m <sup>2</sup> , zvýšená hladina triglyceridov, hypertenzia v anamnéze).					

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

**Vplyv 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 v dávke 10 a 20 mg u menej ako 1 % prípadov, pri podávaní rosuvastatínu v dávke 40 mg približne u 3 %. Pri podávaní rosuvastatínu v dávke 20 mg sa zistilo malé zvýšenie proteinúrie (z negatívneho alebo stopového nálezu na +). Počas ďalšej liečby došlo vo väčšine prípadov k spontánnemu zníženiu, resp. k vymiznutiu proteinúrie. Zhodnotenie údajov z klinických skúšaní a postmarketingového sledovania 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.

**Vplyv 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 (>5xULN), liečba sa má prerušiť (pozri časť 4.4).

**Vplyv 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 pri užívaní niektorých statínov:

- Sexuálna dysfunkcia
  - Výnimočné prípady intersticiálnej choroby pľúc, a to najmä pri dlhodobej liečbe (pozri časť 4.4)
- Výskyt prípadov rabdomyolýzy, závažných renálnych nežiaducich účinkov a závažných hepatálnych nežiaducich účinkov (najmä zvýšenie hodnôt hepatálnych transamináz) je vyšší pri dávke 40 mg.

### **Pediatická populácia**

Zvýšenie hladiny kreatínkinázy > 10-krát ULN a svalové symptómy sa pozorovali po cvičení alebo zvýšenej fyzickej aktivite v 52-týždňovej klinickej štúdií v pediatickej populácii častejšie v porovnaní s dospelými (pozri časť 4.4). V ostatných ohľadoch, bezpečnostný profil rosuvastatínu bol v pediatickej populácii 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: 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 1). 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 udržuje.

### 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 osobitných skupín pacientov, napríklad u diabetikov a u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou.

Kumulované údaje z fázy III 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 rosuvastatín 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 rosuvastatín priaznivý účinok na parametre lipidov a dosahovanie cieľov terapie. Po titracii 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 – 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 ICHS (definovanom ako Framinghamské 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 jedenkrát denne alebo placebom počas 2 rokov. Rosuvastatín v porovnaní s placebom signifikantne spomalil progresiu 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 redukcii 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. Rosuvastatín v dávke 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 = 8901) alebo rosuvastatínom 20 mg jedenkrát denne (n = 8901) 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 vysokorizikovej podskupiny subjektov s východiskovým Framinghamským rizikovým skóre > 20 % (1558 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 1000 pacientorokov. Celková mortalita sa v tejto vysokorizikovej skupine nezmenila ( $p = 0,193$ ). V post-hoc analýze vysoko rizikovej podskupiny subjektov (celkovo 9302 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 1000 pacientorokov. Celková mortalita v tejto vysokorizikovej 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 infekcie močových ciest (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). Začiatková 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, 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 dosahuje 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 zaslepanej, 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 resp. 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 u detí a dospievajúcich s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou sa v porovnaní s placebom pozorovalo štatisticky významné ( $p = 0,005$ ) a klinicky významné zníženie LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl alebo 2,2 mmol/l). Po 6 týždňoch liečby rosuvastatínom v dávke 20 mg u detí a dospievajúcich s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou sa v porovnaní s placebom pozorovali štatisticky významné poklesy Celkového-C (20,1 %,  $p = 0,003$ ), nonHDL-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, nonHDL-C/HDL-C a ApoB/ApoA-1 po 6 týždňoch liečby rosuvastatínom v dávke 20 mg u detí a dospievajúcich v porovnaní s placebom.

Zníženie LDL-C po 6 týždňoch liečby rosuvastatínom v dávke 20 mg, ktorá nasledovala po 6 týždňoch podávania placebo, sa udržalo po dobu 12 týždňov pokračujúcej liečby u detí a dospievajúcich s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. U jedného pacienta došlo po 6 týždňoch liečby 40 mg po titrácii k ďalšiemu zníženiu LDL-C (8,0%), celkového C (6,7%) a non-HDL-C (7,4%).

Zníženie LDL-C sa udržalo v rozmedzí od -12,1 % do -21,3 % počas predĺženej otvorenej liečby u 9 z týchto pacientov s 20 mg rosuvastatínu po dobu až 90 týždňov liečby.

V rámci titrovania vhodnej sily lieku v otvorenej štúdií u 7 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 klírensu 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 indikujú, 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. Počas

eliminácie z plazmy je približne 19 hodín. Počas eliminácie sa so zvyšujúcou dávkou nezvyšuje. Geometrický priemer hodnoty plazmatického klírensu je približne 50 l/h (koeficient zmeny 21,7 %). Podobne ako u iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy, do hepatálnej absorpcie rosuvastatínu je zapojený membránový prenášač OATP-C. Tento prenášač je dôležitý pre elimináciu rosuvastatínu pečňou.

**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 u dospelých klinicky relevantne ovplyvnená vekom ani pohlavím. 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 belochmi (kaukazská rasa) a černochochmi.

**Pacienti s poruchou funkcie obličiek:** V klinickom skúšaní s pacientmi s rôznym stupňom poškodenia obličkových funkcií nemalo poškodenie mierneho až stredného stupňa vplyv na koncentrácie rosuvastatínu alebo N-desmetylmetabolitu v plazme. U pacientov s ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa však zistil 3-násobný vzostup koncentrácií v plazme a 9-násobný vzostup koncentrácie N-desmetylmetabolitu v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Rovnovážne stavy plazmatických koncentrácií rosuvastatínu u jedincov vystavených hemodialýze boli približne o 50 % vyššie v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

**Pacienti s poruchou funkcie pečene:** V štúdií, ktorej sa zúčastnili pacienti s rôznym stupňom poškodenia 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. S pacientkami 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 zvýšenia expozície rosuvastatínu. Jednotlivé polymorfizmy SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA sú spojené s vyššou expozíciou rosuvastatínu (AUC) v porovnaní s genotypmi SLCO1B1 c.521TT alebo ABCG2 c.421CC. Tento špecifický genotyp nie je stanovený v klinickej praxi, avšak u pacientov, u ktorých je známe, že majú tieto typy polymorfizmov, sa odporúča nižšia denná dávka ZAHRONU.

**Pediatrická populácia:** Dve farmakokinetické štúdie s rosuvastatínom (podávaným vo forme tabliet) u pediatrických pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 10 – 17 alebo 6 – 17 rokov (celkom 214 pacientov) preukázali, že expozícia u pediatrických pacientov sa zdá byť porovnateľná alebo nižšia ako 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 myši, 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 terapeutickkej expozície.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza, typ 102  
monohydrát laktózy  
krosopovidón, typ A  
stearát horečnatý

#### Obal tablety:

monohydrát laktózy  
hypromelóza (E 464)  
oxid titaničitý (E 171)  
triacetín (E 1518)  
chinolínová žltá, hliníkový lak (E 104)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

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

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.  
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

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

PA/Al/PVC//Al blister v kartónovej škatuli.  
Veľkosť balenia: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 a 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 REGISTRÁCI**

Adamed Pharma S.A.  
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A  
05-152 Czosnów  
Poľsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

ZAHRON 15 mg: 31/0150/17-S

ZAHRON 30 mg: 31/0151/17-S

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

Dátum prvej registrácie: 30. mája 2017

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2022