

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rosuvastatin TAD 5 mg filmom obalené tablety
Rosuvastatin TAD 10 mg filmom obalené tablety
Rosuvastatin TAD 15 mg filmom obalené tablety
Rosuvastatin TAD 20 mg filmom obalené tablety
Rosuvastatin TAD 30 mg filmom obalené tablety
Rosuvastatin TAD 40 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu).
Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu).
Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu).
Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu).
Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu).
Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 5 mg filmom obalená tableta obsahuje 41,9 mg laktózy.
Každá 10 mg filmom obalená tableta obsahuje 41,9 mg laktózy.
Každá 15 mg filmom obalená tableta obsahuje 62,9 mg laktózy.
Každá 20 mg filmom obalená tableta obsahuje 83,8 mg laktózy.
Každá 30 mg filmom obalená tableta obsahuje 125,7 mg laktózy.
Každá 40 mg filmom obalená tableta obsahuje 167,6 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

5 mg: Biele okrúhle (priemer 7 mm) mierne bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami a s vyrytým označením čísla 5 na jednej strane.

10 mg: Biele okrúhle (priemer 7,5 mm) mierne bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami a s vyrytým označením čísla 10 na jednej strane.

15 mg: Biele okrúhle (priemer 9 mm) mierne bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami a s vyrytým označením čísla 15 na jednej strane.

20 mg: Biele okrúhle (priemer 10 mm) filmom obalené tablety so skosenými hranami.

30 mg: Biele bikonvexné filmom obalené tablety v tvare kapsúl a s deliacou ryhou na oboch stranách (rozmery 15 mm x 8 mm). Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

40 mg: Biele bikonvexné filmom obalené tablety v tvare kapsúl (rozmery 16 mm x 8,5 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba hypercholesterolémie

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

Dospelí, dospievajúci a deti vo veku 6 rokov a staršie s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou ako doplnok k diéte a inej liečby 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 ku korekcii iných rizikových faktorov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pred začiatkom liečby sa má pacient 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.

Rosuvastatin TAD sa môže podávať v ktoromkoľvek dennom čase s jedlom alebo bez jedla.

Rosuvastatin TAD tablety nemusia byť dostupné vo všetkých silách.

Liečba hypercholesterolémie

Odporúčaná začiatočná perorálna dávka je 5 mg 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. Pri určovaní začiatočnej dávky treba brať do úvahy hladinu cholesterolu u pacienta a kardiovaskulárne riziko v budúcnosti, 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), titrácia na dávku 30 mg alebo maximálnu dávku 40 mg sa má zvážiť 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 lekársnym dohľadom (pozri časť 4.4).

Odporúča sa, aby pacient, ktorý začína užívať dávky 30 mg alebo 40 mg, bol pod dohľadom odborníka.

Prevenia kardiovaskulárnych príhod

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

Pediatrická populácia

Použitie v pediatrickej populácii majú určovať iba 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 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 pediatrických pacientov vykonať podľa individuálnej odpovede a znášanlivosti, ako je uvedené v odporúčaniach pre liečbu pediatrickej 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 začiatočná dávka 5 až 10 mg jedenkrát denne v závislosti od veku, telesnej hmotnosti a predchádzajúceho užívania statínov. Titrácia do maximálnej dávky 20 mg jedenkrát denne sa má u pediatrických pacientov vykonať podľa individuálnej odpovede a znášanlivosti, 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.

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

U pediatrických pacientov nie je vhodné používať 30 mg a 40 mg tablety.

Deti mladšie ako 6 rokov

Bezpečnosť a účinnosť používania sa neskúmala u detí mladších ako 6 rokov. Preto sa Rosuvastatin TAD 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.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebné upravovať dávku. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) je odporúčaná začiatočná dávka 5 mg. Dávky 30 mg a 40 mg sú kontraindikované u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Podávanie Rosuvastatinu TAD pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek je kontraindikované v akejkolvek dávke. (Pozri časti 4.3 a 5.2).

Dávkovanie u pacientov s poruchou 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. Rosuvastatin TAD je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene (pozri časť 4.3).

Rasa

U pacientov ázijského pôvodu sa pozorovala zvýšená systémová expozícia (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2). Odporúčaná začiatková dávka pre pacientov ázijského pôvodu je 5 mg. U týchto pacientov sú dávky 30 mg a 40 mg kontraindikované.

Genetický polymorfizmus

Ukázalo sa, že genotypy SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC a ABCG2 (BCRP) c.421AA súvisia so zvýšením expozície rosuvastatínu. U pacientov, u ktorých je známe, že majú genotyp c.521CC alebo c.421AA, sa odporúča polovica zvyčajne odporúčanej dávky a maximálna dávka 20 mg Rosuvastatínu TAD raz denne (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

Dávkovanie u pacientov s predispozíciou pre vznik myopatie

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

Dávky 30 mg a 40 mg sú u niektorých týchto pacientov kontraindikované (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, tikagrelor 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

Rosuvastatin TAD 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 s ťažkou poruchou funkcie 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,
- v gravidite a počas dojčenia a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú primeranú antikoncepciu.

Dávky 30 mg a 40 mg sú kontraindikované u pacientov s nasledovnými predispozičnými faktormi pre vznik myopatie/rabdomyolýzy:

- stredne ťažká porucha funkcie 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

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 vo väčšine prípadov. Proteinúria nepredznamenovala 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 dávkami 30 alebo 40 mg sa má zväziť zaradenie sledovania obličkových funkcií do rutinných kontrol.

Účinky na kostrové svaly

U pacientov užívajúcich rosuvastatín v akýchkoľvek dávkach, najmä v dávkach vyšších ako 20 mg, boli hlásené účinky na kostrové svaly, 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), preto je potrebná zvýšená opatnosť pri súbežnom užívaní týchto liekov. Rovnako ako u iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy je výskyt hlásených 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 ak jestvuje iná možná príčina zvýšenia hodnoty CK, ktorá môže skresliť interpretáciu výsledku. Ak sú východiskové hodnoty CK významne zvýšené (>5-krát ULN), je treba v priebehu 5 – 7 dní vykonať potvrdzujúci test. Ak opakovaný test potvrdí východiskovú hodnotu CK >5-krát ULN, liečba sa nemá začať.

Pred liečbou

Rosuvastatín TAD, podobne ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, je potrebné predpisovať s opatnosťou pacientom s nasledujúcimi predispozičnými faktormi pre vznik myopatie/rabdomyolýzy:

- porucha funkcie obličiek,
- hypotyreoidizmus,
- osobná alebo rodinná anamnéza dedičných muskulárnych porúch,
- predchádzajúca anamnéza muskulárnej toxicity po podaní iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy 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 zväziť 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 celkovým pocitom nepohodlia 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 a spôsobujú ťažkosti počas dňa (aj keď sú hodnoty CK ≤ 5-krát ULN), liečba sa musí prerušiť. Po úprave symptómov a hodnôt CK sa má zväziť opätovné podávanie Rosuvastatínu TAD alebo alternatívneho inhibítora HMG-CoA-reduktázy v najnižšej dávke a pacienta treba starostlivo sledovať. Pravidelné sledovanie hodnôt CK u asymptomatických pacientov nie je potrebné. Počas liečby alebo po liečbe statínmi, vrátane rosuvastatínu, boli hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej myopatie sprostredkovanej imunitným systémom (IMNM, immune-

mediated necrotising myopathy, IMNM). IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou slabosťou proximálnych svalov a zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy, ktoré pretrvávajú napriek ukončeniu liečby statínmi.

V niekoľkých prípadoch bolo hlásené, že statíny vyvolávajú *de novo* alebo zhoršujú už existujúcu myasténiu gravis alebo očné myasténiu (pozri časť 4.8). Rosuvastatin TAD sa má v prípade zhoršenia príznakov vysadiť. Boli hlásené rekurencie po (opätovnom) podaní rovnakého alebo iného statínu.

V klinických skúšaní sa u malého počtu pacientov užívajúcich rosuvastatín súbežne s inou terapiou nepreukázalo zosilnenie účinkov na kostrové svaly. Lenže u pacientov, ktorí užívali iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy 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-reduktázy. Preto sa kombinácia Rosuvastatinu TAD a gemfibrozilu neodporúča. Prínos ďalšej úpravy hladín lipidov súbežným podávaním Rosuvastatinu TAD s fibrátmi alebo niacínom má prevýšiť potenciálne riziká takýchto kombinácií. Užívanie rosuvastatínu v dávkach 30 mg a 40 mg súbežne s fibrátmi je kontraindikované. (Pozri časť 4.5 a časť 4.8.)

Rosuvastatín sa nesmie podávať súbežne so systémovými formami kyseliny fusidovej ani v priebehu 7 dní po skončení 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. U pacientov liečených kyselinou fusidovou v kombinácii so statínmi boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych prípadov) (pozri časť 4.5). Pacientov treba upozorniť, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti.

Liečba statínmi sa môže opätovne začať sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej.

Za výnimočných okolností, ak je potrebné dlhodobé systémové podávanie kyseliny fusidovej, napr. na liečbu závažných infekcií, nutnosť súbežného podávania Rosuvastatinu TAD a kyseliny fusidovej sa má zvážiť len v individuálnom prípade a pod prísnyim lekársnym dohľadom.

Rosuvastatin TAD 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).

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 (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8). 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 Rosuvastatínom TAD sa má okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Ak sa u pacienta počas užívania Rosuvastatinu TAD objavila závažná reakcia ako SJS alebo DRESS, liečba Rosuvastatínom TAD sa u tohto pacienta nesmie nikdy znovu začať.

Účinky na pečeň

Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, aj pri podávaní Rosuvastatinu TAD 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 funkčné testy pečene. Liečba Rosuvastatínom TAD 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 Rosuvastatinom TAD.

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 rosuvastatínu u pacientov s HIV liečených inhibítormi proteázy 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 niektorých statínov, hlavne pri dlhodobej 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, chudnutie a horúčka). Ak je podozrenie, že sa u pacienta prejavilo intersticiálne ochorenie pľúc, je nutné prerušiť terapiu statínmi.

Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že statíny ako skupina zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať hyperglykémiu, pri ktorej bude potrebná štandardná liečba diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi a preto nemá byť dôvodom pre ukončenie liečby. U rizikových pacientov (glykémia nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s miestnymi odporúčaniami.

V štúdii JUPITER bola hlásená celková frekvencia diabetu mellitus 2,8 % u rosuvastatínu a 2,3 % u placebo, väčšinou u pacientov s glykémiou nalačno 5,6 – 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 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).

Rosuvastatin TAD filmom obalené tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

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 Tabuľka 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 Tabuľka 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 $C_{\max}$ rovnovážneho stavu 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).

Tikagrelor: Tikagrelor inhibuje transportný proteín BCRP, čo spôsobuje 2,6-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu, čo môže viesť k zvýšenému riziku myopatie. Je potrebné zvážiť prínosy prevencie závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod užívaním rosuvastatínu a riziká spojené so zvýšenými plazmatickými koncentraciami rosuvastatínu.

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 (≥ 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 dávok 30 mg alebo 40 mg s fibrátmi je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4). U týchto pacientov sa má liečba tiež začať dávkou 5 mg.

Ezetimib: Súbežné užívanie 10 mg rosuvastatínu a 10 mg ezetimibu u pacientov s hypercholesterolémiou malo za následok 1,2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu (tabuľka 1). Farmakodynamické interakcie medzi Rosuvastatínom TAD a ezetimibom, čo sa týka nežiaducich účinkov, sa však 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 TAD. 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.

Enzýmy cytochrómu P450: Výsledky štúdií *in vitro* a *in vivo* ukázali, že rosuvastatín nie je inhibítorom ani induktorom enzýmov 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 (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) alebo ketokonazolom (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné interakcie.

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 rosuvastatínu zvýši na viac ako 20 mg.

Tabuľka 1. Vplyv súbežne podávaných liekov na expozíciu rosuvastatínu (AUC; v zostupnom poradí podľa veľkosti) z publikovaných klinických štúdií

2-násobné alebo viac ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu

Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) raz denne počas 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 ↑
roxadustát 200 mg QOD	10 mg, jednorazová dávka	2,9-násobne ↑
velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jednorazová dávka	2,7-násobne ↑
mometonib 200 mg OD, 6 dní	10 mg, jednorazová dávka	2,7-násobne ↑
tikagrelor 90 mg BID, 2 dni	10 mg, jednorazová dávka	2,6-násobne ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dní	5 mg, jednorazová dávka	2,6-násobne ↑
teriflunomid, leflunomid	nie je k dispozícii	2,5-násobne ↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg 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 ↑
kapmatinib 400 mg BID	10 mg, jednorazová dávka	2,1-násobne ↑
klopidogrel 300 mg nárazovo, po ktorom nasleduje 75 mg o 24 hodín	20 mg, jednorazová dávka	2-násobne ↑
fostatinib 100 mg dvakrát denne	20 mg, jednorazová dávka	2,0-násobne ↑
tafamidis 61 mg BID v 1. a 2. deň, po ktorých nasleduje OD 3. až 9. deň	10 mg, jednorazová dávka	2,0-násobne ↑
febuxostát 120 mg OD	10 mg, jednorazová dávka	1,9-násobne ↑
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	1,9-násobne ↑

Menej ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu

Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
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 ↑
itrakonazol 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 ↑**

Zníženie AUC rosuvastatínu		
Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
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 „↑“, 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; QOD = každý druhý deň.

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 Rosuvastatinu TAD u pacientov súbežne liečených antagonistami vitamínu K (napr. warfarín alebo iné kumarínové antikoagulanty) viesť k zvýšeniu INR (International Normalised Ratio). Prerušenie podávania alebo znižovanie dávky Rosuvastatinu TAD 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 treba vziať do úvahy pri určovaní 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 skúšaniach a bola dobre tolerovaná.

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 zvýšiť súbežným systémovým podávaním kyseliny fusidovej so statínmi. Mechanizmus tejto interakcie (či je farmakodynamická, farmakokinetická, alebo oboje) je doposiaľ neznámy. Boli zaznamenané prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych) u pacientov užívajúcich túto kombináciu. Ak je liečba systémovou kyselinou fusidovou nevyhnutná, liečba rosuvastatínom sa má prerušiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou. **Pozri tiež časť 4.4.**

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Rosuvastatin TAD je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia.

Gravidita

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby 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, liek je potrebné okamžite vysadiť.

Dojčenie

Obmedzené údaje z publikovaných hlásení naznačujú, že rosuvastatín je prítomný v materskom mlieku. U potkanov sa rosuvastatín vylučuje do mlieka. Vzhľadom na mechanizmus účinku rosuvastatínu existuje potenciálne riziko nežiaducich reakcií u dojčiat. Rosuvastatín je kontraindikovaný počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú známe žiadne účinky na fertilitu po užití rosuvastatínu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o vplyve rosuvastatínu 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

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Nežiaduce účinky pozorované v súvislosti s podávaním rosuvastatínu sú spravidla mierne a prechodné. Menej ako 4 % pacientov liečených rosuvastatínom ukončilo účasť v kontrolovanej klinickej štúdii kvôli nežiaducim reakciám.

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 (SOC).

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií je usporiadaná podľa nasledovnej konvencie: 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 (nedá sa určiť 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
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>			trombocytopenia		
<i>Poruchy imunitného systému</i>			hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému		
<i>Poruchy endokrinného systému</i>	diabetes mellitus ¹				
<i>Psychické poruchy</i>					depresia
<i>Poruchy nervového systému</i>	bolesť hlavy, závrat			polyneuropatia, strata pamäti	periférna neuropatia, poruchy spánku (zahŕňajúce

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

Popis vybraných nežiaducich účinkov

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 10 mg a 20 mg rosuvastatínu u menej ako 1 % prípadov, pri podávaní 40 mg rosuvastatínu približne u 3 %. Pri podávaní 20 mg rosuvastatínu 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 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 svaly: U pacientov užívajúcich rosuvastatín v akýchkoľvek dávkach, najmä v dávkach vyšších ako 20 mg, boli hlásené účinky na kostrové svaly, akými sú napr. myalgia, myopatia (vrátane myozitídy) a v zriedkavých prípadoch rabdomyolýza s akútnym renálnym zlyhaním a bez neho.

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.

Po podaní niektorých statínov sa vyskytli nasledujúce nežiaduce účinky:

- sexuálna dysfunkcia,
- výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, a to najmä počas dlhodobej liečby (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.

Pediatrická populácia

V 52-týždňovej klinickej štúdii sa u detí a dospievajúcich pozorovalo častejšie ako u dospelých zvýšenie kreatínkinázy > 10-krát ULN a svalové symptómy po cvičení alebo zvýšenej fyzickej aktivite (pozri časť 4.4). V ostatných ohľadoch bol bezpečnostný profil rosuvastatínu u detí a dospievajúcich podobný ako u dospelých.

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, enzýmu, ktorý limituje rýchlosť konverzie 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 na povrchu buniek v pečeni, čím sa potencuje 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) (upravená priemerná percentuálna zmena 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 obyčajne 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 alebo 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 10 mg rosuvastatínu dosiahlo cieľové hodnoty LDL-C (< 3 mmol/l), odporúčané smernicami EAS.

V rozsiahlej štúdii s 435 pacientmi s heterozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie sa rosuvastatín podával v dávkach od 20 mg do 80 mg v rámci titrovania vhodnej dávky. Všetky dávky vykazovali priaznivý vplyv na parameter lipidov a dosahovanie cieľov liečby. Po titrovaní na dennú dávku 40 mg (12 týždňov liečby) sa hladina LDL-C znížila o 53 %. Tridsaťtri percent (33 %) pacientov dosiahlo cieľové hodnoty pre hladinu LDL-C (< 3 mmol/l) stanovené v smernici EAS.

V rámci titrovania vhodnej dávky lieku v otvorenej štúdii 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 štúdiách, 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 multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii (METEOR) bolo 984 pacientov vo veku od 45 do 70 rokov s nízkym rizikom ICHS (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 jedenkrát denne alebo placebom počas 2 rokov. Rosuvastatín v porovnaní s placebom signifikantne spomalil progresiu

aterosklerotického procesu zisteného pomocou CIMT na 12 miestach karotídy, a to o $-0,0145$ mm/rok [95 % CI $-0,0196$ až $-0,0093$; $p < 0,0001$]. 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 redukciou rizika výskytu kardiovaskulárnych udalostí. Populácia pacientov, ktorá sa zúčastnila klinickej štúdie 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 hypercholesterológiou 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 účastníkov skúšania s východiskovým Framinghamovým 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 placebu. 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 účastníkov skúšania (celkovo 9 302 osôb) s východiskovým SCORE rizikom ≥ 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 placebu. 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 štúdii JUPITER prerušilo z dôvodu nežiaducich účinkov liečbu 6,6 % účastníkov liečených rosuvastatínom a 6,2 % účastníkov 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 placeba, 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 štúdii ($n = 176$, 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 až 17 rokov (Tannerovo štádium II-V, dievčatá, ktoré majú menštruáciu najmenej 1 rok) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterológiou, 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 až 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 štúdii 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 placeba.

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 štúdii 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 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 zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej, skríženej štúdii s dávkou 20 mg jedenkrát denne oproti placebo u 14 detí a dospelých (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 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). Boli pozorované štatisticky významné poklesy celkového-C (20,1 %, p = 0,003), nonHDL-C (22,9 %, p = 0,003) a ApoB (17,1 %, p = 0,024). Po 6 týždňoch liečby rosuvastatínom v dávke 20 mg v porovnaní s placebom sa poklesy pozorovali aj pri TG, LDL-C/HDL-C, celkovom-C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a ApoB/ApoA-1. Zníženie LDL-C po 6 týždňoch liečby rosuvastatínom v dávke 20 mg po 6 týždňoch podávania placebo sa udržalo po dobu 12 týždňov pokračujúcej liečby. U jedného pacienta došlo po 6 týždňoch liečby zvýšenou dávkou 40 mg k ďalšiemu zníženiu LDL-C (8,0 %), celkového-C (6,7 %) a non-HDL-C (7,4 %).

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

V rámci titrovania vhodnej sily lieku v otvorenej štúdii u 7 detských a dospelých 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 štúdii u detí a dospelých 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 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. Polčas eliminácie z plazmy je približne 19 hodín. Polčas eliminácie sa so zvyšujúcou dávkou nezvyšuje. Geometrický priemer hodnoty plazmatického klirensu 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 pečeňou.

Linearita/nelinearita

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

Osobitné populácie:

Vek a pohlavie

Farmakokinetika rosuvastatínu u dospelých nie je 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 vyskytlo približne 1,3-násobné zvýšenie strednej hodnoty AUC a C_{max} . Populačná farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike medzi belochmi (kaukazská rasa) a černochochmi.

Porucha funkcie obličiek

V štúdií s pacientmi s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek nemali poruchy mierneho až stredného stupňa vplyv na koncentrácie rosuvastatínu alebo N-desmetylm metabolitu v plazme. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klirens 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.

Porucha funkcie pečene

V štúdiu, 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. S pacientmi 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 kódované génom SLCO1B1 (OATP1B1) a génom ABCG2 (BCRP). Určité varianty týchto génov, ako napríklad SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA, sú spojené s približne 1,6-násobne vyššou expozíciou rosuvastatínu (AUC) alebo 2,4-násobne vyššou expozíciou v porovnaní s genotypmi SLCO1B1 c.521TT alebo ABCG2 c.421CC. U pacientov, u ktorých je známe, že majú tieto genotypy (SLCO1B1 c.521CC alebo ABCG2 c.421AA), sa odporúča nižšia denná dávka rosuvastatínu.

Pediatrická populácia

Dve farmakokinetické štúdie s rosuvastatínom (podávaným vo forme tabliet) u pediatrických pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 10 až 17 alebo 6 až 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 účinky, ktoré sa nepozorovali v klinických štúdiách ale zistili sa u zvierat pri hladinách expozície podobnej klinickej expozícii, boli nasledovné: v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa pravdepodobne v dôsledku farmakologického účinku rosuvastatínu pozorovali histopatologické zmeny pečene u myší, potkanov a s nižším rozsahom účinkov na žľezník 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 tablety:

laktóza
mikrokryštalická celulóza
krospovidón
stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý, bezvodý

Filmová obalová vrstva:

monohydrát laktózy
oxid titaničitý (E171)
makrogol 6000

bázický butylovaný metakrylát, kopolymér

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Veľkosť balenia (blister OPA/Al/PVC-Al): 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Rosuvastatin TAD 5 mg: 31/0766/11-S
Rosuvastatin TAD 10 mg: 31/0767/11-S
Rosuvastatin TAD 15 mg: 31/0768/11-S
Rosuvastatin TAD 20 mg: 31/0769/11-S
Rosuvastatin TAD 30 mg: 31/0770/11-S
Rosuvastatin TAD 40 mg: 31/0771/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. novembra 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. júna 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).