

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ZAHRON 20 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 20 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 182,88 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Okrúhle, bikonvexné tablety tmavoružovej farby, s vyrazeným „20“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba hypercholesterolémie

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

Dospelí, dospelávajúci a deti vo veku 6 rokov alebo starší s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou ako doplnok diéty a inej liečby na zníženie hladiny lipidov (napr. LDL aferéza), alebo ak tieto 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 ZAHRONOM sa pacientovi musí naordinovať štandardný diétny režim na zníženie cholesterolu, ktorý sa má dodržiavať počas celej liečby ZAHRONOM. 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.

Liečba hypercholesterolémie

Odporúčaná začiatková perorálna dávka je 5 alebo 10 mg 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 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.

Prevenca kardiovaskulárnych príhod

V štúdií 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 až 17 rokov (chlapci 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 sa u tejto populácie neskúmali.
- U detí vo veku 10 až 17 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou je zvyčajné rozmedzie dávok 5 – 20 mg perorálne jedenkrát denne.

Bezpečnosť a účinnosť dávok vyšších ako 20 mg sa u tejto populácie neskúmali.

Titrácia sa má u pediatrických pacientov vykonať podľa individuálnej odpovede a znášanlivosti, ako je uvedené v 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, hmotnosti a predchádzajúceho použitia statínu.

Titrácia na maximálnu dávku 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 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 sa nemajú používať 40 mg tablety.

Deti mladšie ako 6 rokov

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

Použitie u starších pacientov

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 ľahkou 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 začiatková dávka 5 mg. Dávka 40 mg je kontraindikovaná u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Podávanie ZAHRONU pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek je kontraindikované pre všetky dávky (pozri časti 4.3 a 5.2).

Pacienti 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 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 systémová expozícia (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2). Odporúčaná začiatková dávka pre pacientov ázijského pôvodu je 5 mg. Dávka 40 mg je kontraindikovaná u pacientov ázijského pôvodu.

Genetické polymorfizmy

U špecifických typov genetických polymorfizmov je známe, že môžu viesť k zvýšeniu expozície rosuvastatínu (pozri časť 5.2). U 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 40 mg je u týchto pacientov kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Súbežná liečba

Rosuvastatín je substrátom rôznych transportných proteínov (napríklad OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (vrátane rabdomyolýzy) sa zvyšuje, keď sa rosuvastatín podáva súbežne s určitými liekmi, ktoré môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu rosuvastatínu v dôsledku interakcií s týmito transportnými proteínmi (napr. cyklosporín a určité inhibítory proteázy vrátane kombinácií ritonaviru s atazanavirom, lopinavirom a/alebo tipranavirom, pozri časti 4.4 a 4.5). Ak je to možné, majú sa zvážiť alternatívne lieky a v prípade potreby zvážiť dočasné prerušenie liečby rosuvastatínom. V situáciách, kde je súbežné podávanie týchto liekov s rosuvastatínom nevyhnutné, treba starostlivo zvážiť prínos a riziko súbežnej liečby a úpravu 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 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
- počas gravidity a dojčenia a u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú primeranú antikoncepciu.

Dávka 40 mg je kontraindikovaná 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

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 40 mg je vhodné zvážiť 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 rosuvastatínu v postmarketingovom sledovaní vyšší pri dávke 40 mg.

Vyšetrenie hladiny kreatínkinázy

Kreatínkináza (CK) sa nemá vyšetrovať po fyzickej námahe, alebo v prípade akejkoľvek inej možnej príčiny zvýšenia hodnoty CK, ktorá môže skresliť výsledok. Ak sú východiskové hodnoty CK významne zvýšené (> 5x ULN), je treba vykonať potvrdzujúci test v priebehu 5 – 7 dní. Ak opakovaný test potvrdí CK > 5x ULN, liečba sa nemá začať.

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

Pred liečbou

ZAHRON, podobne ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, je potrebné predpisovať s opatrnosťou pacientom s nasledovnými 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 zvážiť riziko liečby v porovnaní s možným prínosom liečby a odporúča sa ich klinické monitorovanie. Ak sú východiskové hodnoty CK významne zvýšené ($> 5 \times \text{ULN}$), 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 nepohodlia alebo horúčkou. U týchto pacientov je potrebné vyšetriť hladinu kreatínkinázy. Ak dôjde k výraznému vzostupu hladiny kreatínkinázy ($> 5 \times \text{ULN}$), alebo ak sú muskulárne symptómy závažné a spôsobujú ťažkosti počas dňa (aj keď sú hodnoty CK $\leq 5 \times \text{ULN}$), liečba sa má ukončiť. Ak príznaky ustúpia a hodnoty CK sa vrátia k normálu, potom možno zvážiť opätovné podávanie ZAHRONU alebo alternatívneho inhibítora HMG-CoA-reduktázy v najnižšej dávke a pacienta je treba starostlivo sledovať. Pravidelné sledovanie hodnôt CK u asymptomatických pacientov nie je potrebné. Počas alebo po liečbe statínmi vrátane rosuvastatínu, boli hlásené veľmi zriedkavé prípady imunitne sprostredkovanej nekrotizujúcej myopatie (immune-mediated necrotising myopathy, IMNM). IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou slabosťou proximálnych svalov a zvýšenou sérovou kreatínkinázou, ktoré pretrvávajú aj napriek prerušeniu liečby statínmi.

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-reduktázy 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-reduktázy. Preto sa kombinácia rosuvastatínu a gemfibrozilu neodporúča. Prínos ďalšej úpravy hladín lipidov súbežným podávaním rosuvastatínu s fibrátmi alebo niacínom má prevýšiť potenciálne riziká takýchto kombinácií. Užívanie rosuvastatínu v dávke 40 mg súbežne s fibrátmi je kontraindikované (pozri časti 4.5 a 4.8).

ZAHRON 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 ukončiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou. U pacientov liečených kyselinou fusidovou v kombinácii so statínmi bola hlásená rabdomyolýza (vrátane niektorých 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 ZAHRONU a kyseliny fusidovej sa má zvážiť len v individuálnom prípade a pod prísny lekársky dohľad.

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).

Vplyv na pečeň

Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, 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 začatí 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).

Inhibitory proteázy

Zvýšená systémová expozícia rosuvastatínu bola pozorovaná u pacientov, ktorí užívali rosuvastatín súbežne s rôznymi inhibítormi proteázy v kombinácii s ritonavírom. Je potrebné zvážiť prínos znižovania hladiny lipidov použitím rosuvastatínu u pacientov s HIV, ktorí dostávajú inhibítory proteázy a potenciál zvýšených plazmatických koncentrácií rosuvastatínu pri začatí liečby a zvyšovaní titrácie dávok rosuvastatínu u pacientov liečených inhibítormi proteázy.

Súbežné užívanie s inhibítormi proteázy sa neodporúča, pokiaľ nie je upravená dávka rosuvastatínu (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 sa u pacienta vyvinulo intersticiálne ochorenie pľúc, liečba statínmi sa má ukončiť.

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 ukončenie 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/m², zvýšené hladiny triglyceridov, vysoký krvný tlak) je potrebné sledovať klinicky, ako aj biochemicky v súlade s miestnymi odporúčaniami.

V štúdií JUPITER sa zistilo, že celková frekvencia diabetu u pacientov užívajúcich rosuvastatín bola 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 zvážiť 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 dospelých užívajúcich rosuvastatín počas 52 týždňov sa pozorovali zvýšené CK > 10-krát ULN a svalové symptómy po cvičení alebo zvýšenej fyzickej aktivite častejšie v porovnaní s pozorovaním v klinických štúdiách u dospelých (pozri časť 4.8).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 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

Účinok 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 zvýšeným plazmatickým koncentráciám rosuvastatínu a zvýšenému riziku 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, ktorí súbežne užívajú 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 vo farmakokinetickej štúdiu sa súbežné podávanie rosuvastatínu 10 mg a kombinovaného lieku pozostávajúceho z dvoch inhibítorov proteázy (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) u zdravých dobrovoľníkov spájalo s približne trojnásobným a sedemnásobným zvýšením AUC a C_{max} rosuvastatínu v uvedenom poradí. Súbežné užívanie rosuvastatínu a niektorých kombinácií inhibítorov proteázy sa môže zväziť po starostlivom zvážení úprav dávkovania rosuvastatínu na základe očakávaného zvýšenia expozície rosuvastatínu (pozri časti 4.2, 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 niacin (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 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 10 mg rosuvastatínu a 10 mg ezetimibu viedlo k 1,2-násobnému zvýšeniu AUC rosuvastatínu u hypercholesterolemických jedincov (tabuľka 1). Farmakodynamické interakcie medzi rosuvastatínom 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. Klinický význam tejto interakcie sa neskúmal.

Erytromycín

Súbežné podávanie rosuvastatínu a erytromycínu viedlo k 20 % poklesu $AUC_{(0-t)}$ a k 30 % zníženiu hodnoty C_{max} rosuvastatínu. Príčinou tejto interakcie môže byť zvýšenie motility čreva vyvolané erytromycínom.

Izoenzýmy cytochrómu P450

Výsledky skúšania *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 (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4), alebo ketokonazolom (inhibitor 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.

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/velpastasvir/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 ↑
velpastasvir 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 OD, 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 ↑
Menej ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu		
Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmena AUC* rosuvastatínu
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 ↑
itrakonazol 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 ↑**
Zníženie AUC rosuvastatínu		
Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmena 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 „↑“, 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.

Účinok 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 antikoagulanty) viesť k zvýšeniu medzinárodného normalizovaného pomeru (INR, International Normalised Ratio). Prerušenie podávania alebo zníženie dávky rosuvastatínu môže viesť k zníženiu INR. Za takýchto okolností je vhodné kontrolovať INR.

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

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

Iné lieky

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

Kyselina fusidová: Interakčné štúdie s rosuvastatínom a kyselinou fusidovou sa neuskutočnili. Riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy sa môže zvýšiť pri súbežnom podávaní systémovej kyseliny fusidovej so statínmi. Mechanizmus tejto interakcie (či už farmakodynamickej alebo farmakokinetickej, alebo oboch) nie je zatiaľ známy. U pacientov užívajúcich túto kombináciu sa vyskytli hlásenia o rabdomyolýze (vrátane úmrtí).

Ak je potrebná liečba systémovou kyselinou fusidovou, 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

ZAHRON je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia.

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 reakcie pozorované v súvislosti s podávaním rosuvastatínu sú spravidla mierne a prechodné. V kontrolovaných klinických skúšaní menej ako 4 % pacientov liečených rosuvastatínom ukončilo účasť v štúdiu 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 nasledovne:

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

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

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			trombocytopénia		
Poruchy imunitného systému			hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému		
Poruchy endokrinného systému	diabetes mellitus ¹				
Psychické poruchy					depresia
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat			polyneuropatia, strata pamäti	periférna neuropatia, poruchy spánku (vrátane nespavosti)

					a nočnej mory), myasténia gravis
Poruchy oka					očná myasténia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína					kašeľ, dýchavičnosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	zápcha, nauzea, bolesť brucha		pankreatitída		hnačka
Poruchy pečene a žlčových 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
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.

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 ($> 5x$ ULN), 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.

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

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené pri užívaní niektorých statínov:

- sexuálna dysfunkcia
- výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, a to najmä pri dlhodobej liečbe (pozri časť 4.4)

Pediatrická populácia

Zvýšenie hladiny kreatínkinázy > 10 -krát ULN a svalové symptómy sa pozorovali po cvičení alebo zvýšenej fyzickej aktivite v 52-týždňovej klinickej štúdii v pediatrickej populácii častejšie v porovnaní s dospelými (pozri časť 4.4). V ostatných ohľadoch, bezpečnostný profil rosuvastatínu bol v pediatrickej 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 3). Rosuvastatín tiež znižuje vzájomný pomer LDL-C/HDL-C, celkového C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a pomer ApoB/ApoA-I.

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

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Kumulované údaje z 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 štúdii 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 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 niacínom 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 maximálnej 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 redukciou 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 ($n = 8\,901$) 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 vysokorizikovej podskupiny subjektov s východiskovým Framinghamským rizikovým skóre > 20 % (1 558 osôb) došlo k významnému zníženiu kombinovaného koncového bodu kardiovaskulárnej smrti, mŕtvice a infarktu myokardu ($p = 0,028$) pri liečbe rosuvastatínom oproti placebo. Absolútne zníženie rizika bolo v pomere 8,8 prípadov na 1 000 patientskych rokov. 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 ≥ 5 % (extrapolovaným, aby boli zahrnutí pacienti nad 65 rokov) došlo k významnému zníženiu kombinovaného koncového bodu kardiovaskulárnej smrti, mŕtvice a infarktu myokardu ($p = 0,0003$) pri liečbe rosuvastatínom oproti placebo. Absolútne zníženie rizika bolo v pomere 5,1 prípadov na 1 000 patientskych rokov. 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 placeba, 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.

LDL-C sa 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 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 $< \text{II} - \text{V}$). 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 zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej, skríženej štúdií 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 placeba 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 dospelých 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 dospelých 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 dospelých v porovnaní s placebom.

Zníženie LDL-C po 6 týždňoch liečby rosuvastatínom v dávke 20 mg, ktorá nasledovala po 6 týždňoch podávania placeba sa udržalo po dobu 12 týždňov pokračujúcej liečby u detí a dospelých s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. U jedného pacienta došlo po 6 týždňoch liečby 40 mg po vzostupnej titracii 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 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 štúdií 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 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. Polčas eliminácie z plazmy je približne 19 hodín. Polčas eliminácie sa so zvyšujúcou dávkou nezvyšuje. Geometrický priemer hodnoty plazmatického klírensu je približne 50 l/h (koeficient zmeny 21,7 %). Podobne ako u iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy, do hepatálnej absorpcie rosuvastatínu je zapojený membránový prenášač OATP-C. Tento prenášač je dôležitý pre elimináciu rosuvastatínu pečou.

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.

Porucha funkcie obličiek

V štúdií s pacientmi s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek nemala porucha mierneho až stredného stupňa vplyv na koncentrácie rosuvastatínu alebo N-desmetylm metabolitu v plazme. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa však zistil 3-násobný vzostup koncentrácií v plazme a 9-násobný vzostup koncentrácie N-desmetylm metabolitu 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 štúdií, ktorej sa zúčastnili pacienti s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene sa nedokázala zvýšená expozícia rosuvastatínu u pacientov s Childovým-Pughovým skóre 7 alebo nižším. U dvoch pacientov s Childovým-Pughovým skóre 8 a 9 sa však zistilo najmenej dvojnásobné zvýšenie systémovej expozície v porovnaní s pacientmi s nižším Childovým-Pughovým skóre. S pacientami 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 terapeutickej expozície.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza typ 102
monohydrát laktózy
krospovidón typ A
stearát horečnatý

Obal tablety:

monohydrát laktózy
hypromelóza (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
triacetín (E 1518)
karmin (E 120)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PA/Al/PVC//Al blistre: 28, 30, 56 a 98 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

31/0441/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. júla 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. augusta 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2023