

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Roxilip 10 mg potahované tablety

Roxilip 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Roxilip 10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje rosuvastatinum 10 mg ve formě rosuvastatinum calcicum.

Roxilip 20 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje rosuvastatinum 20 mg ve formě rosuvastatinum calcicum.

Pomocná látka se známým účinkem:

Roxilip 10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 91,44 mg monohydrátu laktosy a 0.0288 mg hlinitého laku červeně Allura.

Roxilip 20 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 182,88 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Roxilip 10 mg:

Světle růžové kulaté bikonvexní potahované tablety, s vyraženým "10" na jedné straně.

Roxilip 20 mg:

Tmavě růžové kulaté bikonvexní potahované tablety, s vyraženým "20" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypercholesterolémie

Přípravek Roxilip je indikován k léčbě primární hypercholesterolémie (typ IIa včetně heterozygotní familiární hypercholesterolémie) nebo smíšené dyslipidémie (typ IIb) u dospělých, dospívajících a dětí od 6 let, jako doplněk k dietním opatřením v případech, kdy odpověď na samotnou dietu a nefarmakologickou léčbu (např. cvičení, redukce tělesné hmotnosti) není uspokojivá.

Léčba homozygotní familiární hypercholesterolémie u dospělých, dospívajících a dětí od 6 let, jako doplněk diety nebo jiné hypolipidemické léčby (např. LDL aferézy), nebo samostatně, pokud se tyto nedoporučují.

Prevence kardiovaskulárních příhod

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Před zahájením léčby je třeba pacienta nastavit na standardní hypolipidemickou dietu, která by měla pokračovat i v průběhu farmakologické léčby.

Dávkování

Dávkování přípravku je individuální v závislosti na cíli léčby a odpovědi pacienta na léčbu v souladu s platnými směrnice pro léčbu.

Přípravek Roxilip lze podávat kdykoliv v průběhu dne, s jídlem nebo mezi jídly.

Léčba hypercholesterolemie

Doporučená počáteční dávka je 5 nebo 10 mg přípravku Roxilip perorálně jednou denně u pacientů, kteří ještě statiny neužívali i u pacientů, kteří přecházejí z jiného inhibitoru HMG-CoA reductázy. Počáteční dávka se má zvolit na základě hladiny cholesterolu pacienta a budoucího rizika kardiovaskulárních chorob, stejně jako na základě rizika možných nežádoucích účinků (viz níže). V případě potřeby je možné dávku po 4 týdnech podávání zvýšit na další dávkovací hladinu (viz bod 5.1).

Přípravek Roxilip není dostupný v dávce 5 mg. Proto v případě, že je zapotřebí nejnižší dávky, použijte jiný přípravek obsahující rosuvastatin.

Vzhledem k vyšší četnosti hlášení nežádoucích účinků s dávkou 40 mg ve srovnání s nižšími dávkami (viz bod 4.8), titrace dávky na maximální dávku 40 mg přichází v úvahu pouze u pacientů s těžkou hypercholesterolemií s vysokým kardiovaskulárním rizikem (zejména familiární hypercholesterolemií), u kterých nebylo při podávání dávky 20 mg dosaženo léčebného cíle, a u kterých bude prováděno pravidelné sledování (viz bod 4.4). Doporučuje se kontrola u specialisty v případě, že se přechází na dávku 40 mg.

Prevence kardiovaskulárních příhod

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

Pediatrická populace

Pediatrické použití přípravku by mělo být vyhrazeno pouze specialistům.

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

Heterozygotní familiární hypercholesterolemie

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

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

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

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

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

Doporučená počáteční dávka je 5 až 10 mg jednou denně podle věku, tělesné hmotnosti a předchozí zkušenosti s použitím statinů. Dávka má být dále titrována podle individuální odpovědi a tolerance

pediatrickými pacienty, jak je popsáno v doporučeních pro pediatrickou populaci (viz bod 4.4), až na maximální dávku 20 mg jednou denně. Děti a dospívající mají dodržovat standardní cholesterol snižující dietu před zahájením léčby rosuvastatinem a v této dietě pokračovat v průběhu léčby rosuvastatinem. U této populace existují pouze omezené zkušenosti s dávkami jinými než 20 mg.

Dávka 40 mg není vhodná k použití u pediatrických pacientů.

Děti mladší než 6 let

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

Starší pacienti

U pacientů nad 70 let je doporučena počáteční dávka 5 mg (viz bod 4.4). Dávkování přípravku není třeba dále upravovat s ohledem na věk.

Dávkování u pacientů s renální insuficiencí

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je doporučena počáteční dávka 5 mg. Dávka 40 mg je u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin kontraindikována.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je podávání přípravku kontraindikováno pro všechny dávky (viz body 4.3 a 5.2).

Dávkování u pacientů s poruchou funkce jater

U pacientů s Child-Pugh skóre 7 a méně nebylo zaznamenáno žádné zvýšení systémové expozice rosuvastatinem. Toto zvýšení však bylo pozorováno u pacientů s Child-Pugh skóre 8 a 9 (viz bod 5.2). U těchto pacientů je třeba posoudit funkci ledvin (viz bod 4.4). Zkušenosti s podáváním rosuvastatinu pacientům s Child-Pugh skóre nad 9 nejsou dostupné. Rosuvastatin je u pacientů s aktivním onemocněním jater kontraindikován (viz bod 4.3).

Rasa

U pacientů asijského původu byla pozorována zvýšená systémová expozice (viz body 4.4 a 5.2). Doporučovaná počáteční dávka u pacientů s asijskými předky je 5 mg. Dávka 40 mg je u těchto pacientů kontraindikována (viz bod 4.3 a 5.2).

Genetický polymorfismus

Specifické typy geneticky podmíněného polymorfismu mohou podmiňovat vyšší expozici rosuvastatinu (viz bod 5.2). U pacientů s takovými známými typy polymorfismu se doporučuje podávat nižší denní dávku rosuvastatinu.

Dávkování u pacientů s predispozicí k myopatii

Doporučovaná počáteční dávka u pacientů s predispozicí k myopatii je 5 mg (viz bod 4.4). Dávka 40 mg je u některých z těchto pacientů kontraindikována (viz bod 4.3).

Souběžná léčba

Rosuvastatin je substrátem pro různé transportní proteiny (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rabdomyolýzy) se zvyšuje, pokud je rosuvastatin podáván souběžně s některými léčivými přípravky, které zvyšují plazmatické koncentrace rosuvastatinu v důsledku interakce na těchto transportních proteinech (např. cyklosporin a některé proteázové inhibitory včetně kombinací ritonavir a atazanavir, lopinavir a/nebo tipranavir; viz body 4.4 a 4.5). Doporučuje se, aby se předepisující lékař seznámil s relevantními informacemi o léčivých přípravcích, pokud uvažuje o souběžném podávání těchto přípravků s rosuvastatinem. Pokud je to možné, je třeba hledat alternativní možnosti léčby a pokud to není možné, pak uvažovat o dočasném přerušení léčby rosuvastatinem. V případech, kdy je souběžná léčba těmito přípravky s rosuvastatinem nevyhnutelná, je nutné pečlivě zvažovat poměr prospěchu a rizika souběžné léčby a úpravu dávkování rosuvastatinu (viz bod 4.5).

Způsob podání

Přípravek je určen k perorálnímu podání.

4.3 Kontraindikace

Rosuvastatin je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku (rosuvastatin) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- s aktivním onemocněním jater, včetně přetrvávající nevysvětlené zvýšené koncentrace sérových transamináz a při zvýšení transamináz nad trojnásobek horní hranice normy (ULN)
- s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min)
- s myopatií
- kteří užívají cyklosporin
- po dobu těhotenství a kojení a u žen ve fertilním věku bez přiměřených kontracepčních opatření.

Dávka 40 mg je kontraindikována u pacientů s predispozicí k myopatii/rhabdomyolýze, např. u pacientů:

- se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min)
- s hypofunkcí štítné žlázy
- s osobní nebo rodinnou anamnézou dědičných muskulárních poruch
- s předcházející anamnézou muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy nebo fibrátů
- nadměrně požívajících alkohol
- se stavy, při kterých může dojít ke zvýšení plazmatických hladin kreatinkinázy (CK)
- asijského původu
- souběžně užívajících fibráty (viz bod 4.4, 4.5 a 5.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky na ledviny

U pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin ve vyšších dávkách, především 40 mg, byla při vyšetření moči diagnostickými proužky zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu. Nález byl ve většině případů přechodného charakteru a nevedl k akutnímu či progresivnímu onemocnění ledvin (viz. bod 4.8). Během poregistračního sledování byla četnost hlášení závažných nežádoucích účinků, týkajících se ledvin, vyšší u dávky 40 mg. U pacientů léčených dávkou 40 mg je vhodné zvážit zařazení sledování funkce ledvin do rutinních kontrol.

Účinky na kosterní sval

Při podávání rosuvastatinu ve všech dávkách, zvláště pak v dávkách > 20 mg byly hlášeny nežádoucí účinky na kosterní sval, např. myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýza. Velmi vzácně byl hlášen výskyt rhabdomyolýzy při užívání ezetimibu v kombinaci s inhibitory HMG-CoA reduktázy. Není možné vyloučit farmakodynamickou interakci a je třeba opatrnost při souběžném použití (viz bod 4.5). Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy, je četnost hlášení výskytu rhabdomyolýzy v souvislosti s rosuvastatinem v poregistračním sledování vyšší u dávky 40 mg.

Stanovení kreatinkinázy

Kreatinkináza (CK) se nemá stanovovat po fyzické námaze nebo za přítomnosti jiné možné příčiny zvýšení hodnot CK, která může zkreslit výsledek. Pokud jsou hodnoty CK před zahájením léčby významně zvýšené (>5xULN), je třeba kontrolu opakovat v průběhu 5-7 dní. Jestliže opakovaná kontrola před zahájením léčby potvrdí CK >5xULN, léčba se nemá zahajovat.

Před léčbou

Přípravek Roxilip, podobně jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, je třeba předepisovat

s opatrností pacientům s predispozicí k myopatii/rhabdomyolýze, např. s:

- poruchou funkce ledvin
- hypofunkcí štítné žlázy
- osobní nebo rodinnou anamnézou dědičných svalových poruch
- předcházející anamnézou muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy nebo fibrátů
- nadměrným požíváním alkoholu
- ve věku nad 70 let
- stavy, při kterých může dojít k zvýšeným plazmatickým hladinám CK (viz bod 4.2, 4.5 a 5.2).
- souběžným užíváním fibrátů.

U těchto pacientů se má zvážit riziko léčby v porovnání s možným přínosem léčby a doporučuje se jejich klinické monitorování. Jestliže jsou hodnoty CK před zahájením léčby významně zvýšené ($>5xULN$), léčba se nemá zahajovat.

V průběhu léčby

Pacienty je třeba požádat, aby okamžitě hlásili nevysvětlitelné bolesti svalů nebo svalovou slabost a křeče, zvláště pokud jsou spojeny se zvýšenou teplotou a nevolností. U těchto pacientů je třeba stanovit hladinu kreatinínázy. Jestliže dojde k výraznému vzestupu hladiny kreatinínázy ($>5xULN$), anebo jsou svalové příznaky závažné, případně působí problémy během dne (i když jsou hodnoty CK $\leq 5xULN$), je třeba léčbu rosuvastatinem přerušit. Po úpravě hodnot CK je třeba zvážit opětovné zahájení léčby rosuvastatinem, nebo alternativním inhibitorem HMG-CoA reductázy v nejnižší dávce a důkladně pacienta sledovat.

U asymptomatických pacientů není potřeba pravidelně sledovat hodnoty CK.

Byla zaznamenána velmi vzácná hlášení imunologicky zprostředkované nekrotizující myopatie klinicky charakterizované přetrvávající proximální svalovou slabostí a zvýšenou hodnotou sérové kreatinínázy v průběhu léčby nebo po přerušení léčby statiny, včetně rosuvastatinu.

V klinickém hodnocení přípravku na malém počtu pacientů nebylo v kombinaci s jinou léčbou prokázáno zesílení nežádoucích účinků na kosterní sval. Avšak u pacientů, kteří užívali jiné inhibitory HMG-CoA reductázy spolu s deriváty kyseliny fibrové včetně gemfibrozilu, s cyklosporinem, kyselinou nikotinovou, azolovými antibiotiky, inhibitory proteáz a makrolidovými antibiotiky byl pozorován zvýšený výskyt myositidy a myopatií.

Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, jestliže se podává souběžně s některými inhibitory HMG-CoA reductázy. Proto se nedoporučuje kombinace rosuvastatinu a gemfibrozilu. Přínos další úpravy hladin lipidů souběžným podáváním rosuvastatinu a fibrátů nebo niacinu by měl převýšit potenciální riziko těchto kombinací. Dávka 40 mg je kontraindikovaná při souběžném užívání fibrátů (viz body 4.5 a 4.8).

Rosuvastatin se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících současně kyselinu fusidovou a statiny (viz bod 4.5) Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů.

Léčbu statinem je možné znovu zahájit 7 dní po poslední dávce kyseliny fusidové.

Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit současné podávání statinu a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Rosuvastatin se nemá podávat pacientům s akutním závažným onemocněním s podezřením na myopatii a pacientům v akutním závažném stavu, který může predisponovat ke vzniku renální nedostatečnosti v důsledku rhabdomyolýzy (např. sepse, hypotenze, velké chirurgické zákroky, trauma, závažné metabolické, endokrinní a elektrolytové poruchy a nekontrolované křeče).

V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie (viz bod 4.8). Přípravek Roxilip musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

Účinky na játra

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je třeba věnovat zvýšenou pozornost použití rosuvastatinu u pacientů, kteří konzumují nadměrné množství alkoholu nebo mají v anamnéze onemocnění jater. Před začátkem a tři měsíce po nasazení léčby se doporučuje provést jaterní testy. Léčba rosuvastatinem se má přerušit nebo dávkování snížit, pokud hladina sérových transamináz dosáhne trojnásobku normální hodnoty. Četnost hlášení výskytu závažných jaterních nežádoucích účinků (většinou zvýšené hladiny jaterních transamináz) v poregistračním sledování byla vyšší u dávek 40 mg.

U pacientů se sekundární hypercholesterolémií způsobenou hypothyreoidismem nebo nefrotickým syndromem, je třeba vyléčit základní onemocnění před zahájením léčby rosuvastatinem.

Rasa

Výsledky farmakologických studií ukazují zvýšenou systémovou expozici u asijské populace ve srovnání s příslušníky bělošské populace (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Inhibitory proteáz

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

Intolerance laktózy

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Intersticiální plicní onemocnění

Výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění byly hlášeny při užívání některých statinů, zejména během dlouhodobé léčby (viz bod 4.8). Konkrétní příznaky mohou zahrnovat dyspnoe, neproduktivní kašel a zhoršení celkového stavu (únavu, ztrátu tělesné hmotnosti a horečku). Pokud je u pacienta podezření na rozvoj intersticiálního plicního onemocnění, terapie statiny má být ukončena.

Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s rizikem vzniku diabetu, mohou vyvolat hyperglykemii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad prospěchem léčby statiny - redukcí kardiovaskulárního rizika a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Pacienti se zvýšeným rizikem pro vznik diabetu (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Ve studii JUPITER byla hlášena celková frekvence výskytu diabetu mellitu 2,8% u pacientů léčených

rosuvastatinem a 2,3% u pacientů léčených placebem, většinou u pacientů majících hodnoty glykémie nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l.

Závažné kožní nežádoucí účinky

U rosuvastatinu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Při předepisování mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující výskyt této reakce, je nutné podávání přípravku Roxilip okamžitě přerušit a zvážít alternativní léčbu.

Pokud se u pacienta při užívání přípravku Roxilip rozvinula závažná reakce jako SJS nebo DRESS, nesmí se u tohoto pacienta léčba přípravkem Roxilip již nikdy znovu zahajovat.

Pediatrická populace

Zhodnocení linearitu růstu (výšky), hmotnosti, BMI (indexu tělesné hmotnosti) a sekundárních znaků pohlavního dospívání podle Tannera u pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let, kteří užívali rosuvastatin, je omezeno na období 2 roků. Po 2 letech léčby nebyl zjištěn vliv na růst, hmotnost, BMI nebo pohlavní dospívání (viz bod 5.1).

V klinické studii u dětí a dospívajících, kterým byl podáván rosuvastatin po dobu 52 týdnů, bylo ve srovnání s klinickými studiemi u dospělých častěji pozorováno zvýšení hodnot CK > 10x ULN a svalové symptomy po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě (viz bod 4.8).

Přípravek Roxilip obsahuje laktózu a azobarvivo

Tento přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Roxilip 10 g obsahuje azobarvivo, hlinitý lak červeně Allura, které může způsobit alergické reakce.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv souběžně podávaných léčivých přípravků na rosuvastatin

Inhibitory transportních proteinů

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

Cyklosporin

Souběžné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu vedlo k sedminásobnému zvýšení plazmatických koncentrací rosuvastatinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz Tabulka 1). Rosuvastatin je kontraindikován u pacientů léčených cyklosporinem (viz bod 4.3). Současné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu nemělo vliv na plazmatické koncentrace cyklosporinu.

Proteázové inhibitory

Souběžné užívání rosuvastatinu a proteázového inhibitoru může značně zvýšit expozici rosuvastatinu, i když je mechanismus interakce neznámý (viz Tabulka 1). Ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky se souběžné užívání 10 mg rosuvastatinu a kombinovaného přípravku dvou proteázových inhibitorů (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) bylo spojeno se 3násobným, resp. 7násobným zvýšením AUC rosuvastatinu, resp. C_{max}. Souběžné podávání rosuvastatinu a některých proteázových inhibitorů je možné pouze po pečlivém zvážení úpravy dávky přípravku na základě očekávaného zvýšení expozice rosuvastatinu (viz body 4.2, 4.4 a 4.5 Tabulka 1).

Gemfibrozil a další přípravky na snížení lipidů

Současné podávání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo ke zdvojnásobení hodnot C_{max} a AUC rosuvastatinu (viz bod 4.4).

Na základě údajů získaných z interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná farmakokinetická interakce s fenofibrátem, avšak mohou nastat farmakodynamické interakce. Gemfibrozil, fenofibrát, další fibráty a dávky niacinu (kyseliny nikotinové), které snižují hladinu lipidů ($\geq 1\text{g/den}$), zvyšují riziko myopatie při podávání současně s inhibítorem HMG-CoA reduktázy pravděpodobně proto, že mohou vyvolat myopatii, i když se podávají samostatně. Dávka 40 mg rosuvastatinu je kontraindikována při současném užívání fibrátu (viz body 4.3 a 4.4). Počáteční dávka u těchto pacientů má být 5 mg.

Ezetimib

Souběžné užívání rosuvastatinu 10 mg a ezetimibu 10 mg vedlo k 1,2násobnému zvýšení AUC rosuvastatinu u pacientů s hypercholesterolemií (viz body 4.3 a 4.4). U těchto pacientů se léčba zahajuje dávkou 5 mg.

Antacida

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

Erythromycin

Souběžné podávání rosuvastatinu a erythromycinu vedlo k 20 % zmenšení AUC (0-t) a 30 % snížení hodnoty C_{max} rosuvastatinu. Příčinou této interakce může být zvýšení motility střeva vyvolané erythromycinem.

Enzymy cytochromu P450

Výsledky studií in vitro a in vivo ukázaly, že rosuvastatin není ani inhibítorem, ani induktorem isoenzymů cytochromu P450. Kromě toho je rosuvastatin slabým substrátem pro tyto isoenzymy. Z tohoto důvodu se interakce na podkladě metabolismu zprostředkovaného cytochromem P450 neočekávají. Mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) nebyly pozorovány klinicky významné interakce.

Tikagrelor

Tikagrelor může ovlivnit renální vylučování rosuvastatinu, což zvyšuje riziko akumulace rosuvastatinu. Ačkoli přesný mechanismus účinku není znám, v některých případech vedlo souběžné užívání tikagreloru a rosuvastatinu ke snížení funkce ledvin, zvýšení hladiny CPK a k rhabdomyolýze.

Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu (viz též Tabulka 1)

Pokud je nutné souběžně podávat rosuvastatin s jinými přípravky známými, že zvyšují expozici rosuvastatinu, dávkování rosuvastatinu musí být upraveno. Doporučuje se, aby se předepisující lékař seznámil s relevantními informacemi o léčivých přípravcích, pokud uvažuje o souběžném podávání těchto přípravků s rosuvastatinem. V případě, že je očekávané zvýšení expozice rosuvastatinu (AUC) přibližně 2násobné a vyšší, podává se úvodní dávka rosuvastatinu 5 mg. Maximální denní dávka rosuvastatinu se upraví tak, aby očekávaná expozice rosuvastatinu nepřekročila expozici při podávání dávky 40 mg rosuvastatinu podávané bez interagujících léčivých přípravků, např. Roxilip 20 mg s gemfibrozilem (1,9násobné zvýšení) a Roxilip 10 mg v kombinaci s ritonavirem/atazanavirem (3,1násobné zvýšení).

Tabulka 1: Vliv souběžně podávaných léčivých přípravků na expozici rosuvastatinu (AUC; v pořadí snižující se velikosti) z publikovaných klinických studií

Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
cyklosporin 75 mg BID až 200 mg BID, 6 měsíců	10 mg OD, 10 dnů	7,1násobný ↑
regorafenib 160 mg OD, 14 dnů	5 mg jednorázově	3,8násobný ↑
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dnů	10 mg, jednorázově	3,1násobný ↑
simeprevir 150 mg OD, 7 dnů	10 mg, jednorázově	2,8násobný ↑
velpatasvir 100 mg OD	10 mg jednorázově	2,7násobný ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dnů	5 mg jednorázově	2,6násobný ↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dnů	10 mg jednorázově	2,3násobný ↑
glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dnů	5 mg OD, 7 dnů	2,2násobný ↑
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dnů	20 mg OD, 7 dnů	2,1násobný ↑
klopidogrel 300 mg iniciální dávka, pokračovací dávka 75 mg za 24 hodin	20 mg, jednorázově	2násobný ↑
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
eltrombopag 75 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,6násobný ↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dnů	10 mg OD, 7 dnů	1,5násobný ↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑
dronedaron 400 mg BID	Není známo	1,4násobný ↑
itakonazol 200 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑**
ezetimib 10 mg OD, 14 dnů	10 mg, OD, 14 dnů	1,2násobný ↑**
fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dnů	10 mg, jednorázově	↔
aleglitazar 0,3 mg, 7 dnů	40 mg, 7 dnů	↔
silymarin 140 mg TID, 5 dnů	10 mg, jednorázově	↔
fenofibrát 67 mg TID, 7 dnů	10 mg, 7 dnů	↔
rifampicin 450 mg OD, 7 dnů	20 mg, jednorázově	↔
ketokonazol 200 mg BID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	↔
flukonazol 200 mg OD, 11 dnů	80 mg, jednorázově	↔
erythromycin 500 mg QID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	20% ↓

baikalin 50 mg TID, 14 dnů	20 mg, jednorázově	47% ↓
----------------------------	--------------------	-------

*Údaje uvedené jako x-násobek představují poměr mezi souběžným podáváním a samotným rosuvastatinem. Údaje uvedené jako % změna představují % rozdíl vzhledem k samotnému rosuvastatinu. Zvýšení je uvedeno jako “↑”, beze změny jako “↔”, snížení jako “↓”.
**Bylo provedeno několik interakčních studií s různými dávkami rosuvastatinu, tabulka ukazuje nejvýznamnější poměr.
OD = jednou denně; BID = dvakrát denně; TID = třikrát denně; QID = čtyřikrát denně

Vliv rosuvastatinu na souběžně podávané léčivé přípravky

Antagonisté vitamínu K

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy může zahájení léčby či zvýšení dávky rosuvastatinu u pacientů souběžně léčených antagonisty vitamínu K (např. warfarin nebo jiná kumarinová antikoagulantia) vést ke zvýšení protrombinového času (INR). Přerušení léčby nebo snížení dávky rosuvastatinu může vést ke snížení INR. Za těchto okolností je vhodná kontrola INR.

Perorální kontraceptiva/ hormonální substituční léčba (HST)

Souběžné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvětšení AUC etinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení hladin v plazmě je třeba brát v úvahu při určení dávek perorálního kontraceptiva. U pacientek užívajících souběžně rosuvastatin a hormonální substituční léčbu nejsou farmakokinetické údaje dostupné, a proto se nedá vyloučit, že může dojít k podobnému efektu. Tato kombinace se však podávala velkému počtu žen v klinických studiích a byla dobře tolerována.

Jiná léčiva

Digoxin: Na základě údajů získaných z interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná interakce s digoxinem.

Kyselina fusidová

Interakční studie s rosuvastatinem a kyselinou fusidovou nebyly provedeny. Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika úmrtí).

Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba rosuvastatinem. Viz také bod 4.4.

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých. Rozsah interakcí u pediatrické populace není znám.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Rosuvastatin je kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení.

Ženy ve fertilním věku musí používat vhodné antikoncepční metody.

Vzhledem k tomu, že cholesterol a jiné látky biosyntézy cholesterolu jsou nenahraditelné pro vývoj plodu, potenciální riziko inhibice HMG-CoA reduktázy převažuje nad výhodami léčby v průběhu těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly omezenou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pokud pacientka otěhotní v průběhu užívání rosuvastatinu, je nutné jeho podávání okamžitě přerušit. U laboratorních potkanů se rosuvastatin vylučuje do mateřského mléka. Neexistují údaje o vylučování rosuvastatinu do mateřského mléka u lidí (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Podle farmakodynamických vlastností přípravku se nepředpokládá, že by rosuvastatin ovlivňoval tyto schopnosti. Při řízení dopravních prostředků nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se po dobu léčby může objevit závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány u rosuvastatinu jsou obvykle mírné a přechodné. V kontrolovaných klinických studiích léčbu přerušilo pro nežádoucí účinky méně než 4 % probandů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Četnost výskytu nežádoucích účinků je vyjádřena následovně:

Časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky na podkladě údajů z klinických studií a poregistračních zkušeností

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Neznámá frekvence
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>			Trombocytopenie		
<i>Poruchy imunitního systému</i>			Hypersenzitivní reakce včetně angioedému		
<i>Endokrinní poruchy</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psychiatrické poruchy</i>					Deprese
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy, závratě			Polyneuropatie, ztráta paměti	Periferní neuropatie, poruchy spánku (včetně nespavosti a těžkých nočních snů), myasthenia gravis
<i>Poruchy oka</i>					Oční forma myasthenie
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>					Kašel, dušnost
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Zácpa, neusea, bolest břicha		Pankreatitida		Průjem
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>			Zvýšení jaterních transamináz	Žloutenka, hepatitida	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Pruritus, vyrážka, urtikárie			Stevens-Johnsonův syndrom, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest svalů		Poruchy svalů (včetně myositidy), rhabdomyolýza, <u>lupus-like syndrom,</u> <u>ruptura svalu</u>	Bolest kloubů	Poruchy šlach, někdy komplikované rupturou, imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie
Poruchy ledvin a močových cest				Hematurie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Gynekomastie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie				Edémy

¹ Frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti a absenci rizikových faktorů (glukóza nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI $>30\text{kg/m}^2$, zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze v anamnéze).

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

Účinky na ledviny

U pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin, byla při vyšetření moči pomocí diagnostických proužků zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu. Změna z negativního nálezu, resp. stopového množství bílkovin na ++ či více křížů v určitém časovém období léčby byla pozorována u méně než 1 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 10 mg a 20 mg, a přibližně u 3 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 40 mg. Při podávání dávky 20 mg byl zjištěn malý vzestup proteinurie (z negativního nálezu, resp. stopového množství na +). V průběhu pokračující léčby došlo ve většině případů k spontánnímu snížení, resp. vymizení proteinurie. Výsledky klinických studií a poregistračního sledování neukázaly příčinnou souvislost mezi proteinurií a akutním nebo progresivním onemocněním ledvin.

U pacientů, kteří užívali rosuvastatin, se vyskytla hematurie. Podle výsledků klinických studií je její výskyt nízký.

Účinky na kosterní sval

Při podávání rosuvastatinu byly ve všech dávkách, zvláště pak při dávkách > 20 mg pozorovány nežádoucí účinky na kosterní sval, tj. myalgie, myopatie (včetně myositidy) a vzácně rhabdomyolýza s nebo bez doprovodného selhání ledvin.

U pacientů užívajících rosuvastatin byl pozorován na dávce závislý vzestup kreatinkinázy (CK). Ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný. Pokud se hladiny CK zvýší ($> 5 \times \text{ULN}$), je třeba léčbu přerušit (viz bod 4.4).

Účinky na játra

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy byl u malého počtu pacientů užívajících rosuvastatin pozorován na dávce závislý vzestup hladin transamináz. Ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný.

V souvislosti s užíváním některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

- Sexuální dysfunkce
- Výjimečné případy intersticiální plicní nemoci, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.4).

Četnost hlášení případů rhabdomyolýzy, závažných ledvinných a jaterních nežádoucích účinků (většinou zvýšené hladiny jaterních transamináz) je vyšší při dávce 40 mg.

Pediatrická populace

V klinické studii u dětí a dospívajících, kterým byl podáván rosuvastatin po dobu 52 týdnů, bylo ve srovnání s klinickými studiemi u dospělých častěji pozorováno zvýšení hodnot CK $> 10 \times \text{ULN}$ a

svalové symptomy po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě (viz bod. 4.4). V ostatních ohledech byl bezpečnostní profil rosuvastatinu podobný u dětí a adolescentů jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Neexistuje žádná specifická léčba předávkování. Pokud dojde k předávkování, léčebná opatření by měla být symptomatická a podle potřeby podpůrná. Je nutné sledovat funkce jater a hladinu kreatinínázy. Hemodialýza pravděpodobně nemá význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory HMG-CoA reduktázy
ATC kód: C10A A07

Mechanismus účinku

Rosuvastatin je selektivní a kompetitivní inhibitor HMG-CoA reduktázy, enzymu, který limituje rychlost konverze 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzymu A na mevalonát, prekurzor biosyntézy cholesterolu. Primárním místem účinku rosuvastatinu jsou játra, cílový orgán v regulaci hladiny cholesterolu.

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

Farmakodynamické účinky

Rosuvastatin snižuje zvýšenou koncentraci LDL-cholesterolu, celkového cholesterolu, triglyceridů a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Snižuje také hladiny ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (viz Tabulka 3). Rosuvastatin také snižuje poměry LDL-C/HDL-C, celkový C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a ApoB/ApoA-I.

Tabulka 3: Na dávce závislá odpověď pacientů s primární hypercholesterolémií (typ IIa a IIb) (Upravená průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty).

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

Terapeutická odpověď se projeví v průběhu jednoho týdne od počátku léčby a 90% maximální odpovědi je dosaženo během 2 týdnů. Maximální odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 4 týdnů a udržuje se dále.

Klinická účinnost

Rosuvastatin je účinný u dospělých pacientů s hypercholesterolémií doprovázenou hypertriglyceridémií i bez hypertriglyceridémie, bez ohledu na rasu, pohlaví, věk a zvláštní skupiny pacientů, např. diabetici a pacienti s familiární hypercholesterolemií.

Souhrnné výsledky fáze III klinického hodnocení prokázaly, že rosuvastatin je účinný v léčbě většiny pacientů s hypercholesterolémií typu IIa a IIb (průměrné výchozí hodnoty LDL-C okolo 4,8 mmol/l) na cílové hodnoty podle „guidlines“ Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS, 1998); asi 80 % pacientů léčených dávkou 10 mg dosáhlo cílové hodnoty LDL-C podle EAS (<3 mmol/l).

Ve velké studii s pacienty s heterozygotní formou familiární hypercholesterolémie byl rosuvastatin podáván celkem 435 probandům v dávkách 20 mg až 80 mg v rámci titrace vhodné dávky. Všechny dávky vykazovaly příznivý vliv na lipidové spektrum a s ohledem na terapeutické cíle. Po titraci dávky na 40 mg (12 týdnů léčby) se hladina LDL-C snížila o 53 %; 33% pacientů dosáhlo cílové hodnoty EAS pro hladinu LDL-C (<3 mmol/l).

V rámci titrace vhodné dávky přípravku byla v otevřené studii hodnocena odpověď 42 pacientů (včetně 8 dětí) s homozygotní formou familiární hypercholesterolémie na rosuvastatin 20 mg až 40 mg. Ve zkoumané populaci se průměrná hladina LDL-C snížila o 22 %.

V klinických studiích s omezeným počtem probandů, bylo prokázáno, že rosuvastatin v kombinaci s fenofibrátem má aditivní účinek na snižování hladiny triglyceridů a v kombinaci s niacinem na zvyšování hladiny HDL-C (viz bod 4.4).

V multicentrické, dvojité slepé, placebem kontrolované, klinické studii (METEOR) bylo zařazeno celkem 984 pacientů ve věku od 45 do 70 let s nízkým rizikem ischemické choroby srdeční (definováno jako riziko <10 % v následujících 10 letech podle Framinghamské studie), průměrnou hodnotou LDL-C 4,0 mmol/l (145,5 mg/dl) a subklinickými známkami aterosklerózy (měřením tloušťky intima-media karotidy – CIMT). Pacienti byli randomizováni do ramene s rosuvastatinem v dávce 40 mg jednou denně nebo ramene s placebem a sledováni po dobu 2 roků. Rosuvastatin významně zpomaloval riziko progresu maximální hodnoty CIMT ve 12 místech karotidy ve srovnání s placebem o minus 0,0145 mm/rok (95% interval spolehlivosti - 0,0196; - 0,0093; $p < 0,0001$). Změna oproti výchozí hodnotě byla minus 0,0014 mm/rok (- 0,12 %/rok, nevýznamný rozdíl) pro rosuvastatin oproti progresi plus 0,0131 mm/rok (1,12 %/rok, $p < 0,0001$) pro placebo. Nebyla zjištěna přímá korelace mezi snížením CIMT a snížením rizika kardiovaskulárních příhod. Studovaná populace ve studii METEOR byla charakterizována nízkým rizikem ischemické choroby srdeční a nepředstavuje tak reprezentativní populaci pro léčbu rosuvastatinem 40 mg. Dávka 40 mg má být předepisována pouze pacientům s těžkou hypercholesterolémií a vysokým kardiovaskulárním rizikem (viz bod 4.2).

Vliv rosuvastatinu na výskyt závažných kardiovaskulárních příhod na podkladě aterosklerózy byl hodnocen u 17 802 mužů (≥ 50 let) a žen (≥ 60 let) ve studii „Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER).“

Účastníci studie byli náhodně randomizováni do skupiny, které bylo podáváno placebo ($n = 8901$), nebo rosuvastatin 20 mg denně ($n = 8901$) a byli sledováni po průměrnou dobu 2 let.

Koncentrace LDL-cholesterolu se snížila o 45 % ($p < 0,001$) ve skupině s rosuvastatinem ve srovnání s placebem.

V následné analýze vysoce rizikových podskupin pacientů s bazálním rizikovým skóre podle

Framinghamské studie > 20 % (1558 pacientů) byl významně snížen cílový kombinovaný parametr kardiovaskulární smrti, mrtvice a infarktu myokardu ($p = 0,028$) ve skupině s rosuvastatinem ve srovnání s placebem. Absolutní snížení rizika četnosti příhod na 1000 paciento-roků dosáhlo 8,8. Celková mortalita se v této vysoce rizikové skupině nezměnila ($p = 0,193$). V následné analýze vysoce rizikových podskupin pacientů s bazálním rizikovým skóre podle Framinghamské studie ≥ 5 % (9302 pacientů) (extrapolováno, aby byli zahrnuti i jedinci starší než 65 let) došlo k významnému snížení kombinovaného cílového parametru kardiovaskulární smrti, mrtvice a infarktu myokardu ($p = 0,0003$) ve skupině s rosuvastatinem ve srovnání s placebem. Absolutní snížení rizika četnosti příhod bylo 5,1 na 1000 paciento-roků. Celková mortalita se v této vysoce rizikové skupině nezměnila ($p = 0,076$).

Ve studii JUPITER bylo celkem 6,6 % pacientů ve skupině užívající rosuvastatin a 6,2 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo, kteří přerušili léčbu v důsledku projevů nežádoucích příhod. Nejčastějšími nežádoucími příhodami, které vedly k přerušení léčby, byly: myalgie (0,3 % rosuvastatin; 0,2 % placebo), bolest břicha (0,03 % rosuvastatin; 0,02 % placebo) a vyrážka (0,02 % rosuvastatin; 0,03 % placebo). Nejčastějšími nežádoucími příhodami s frekvencí vyšší než u placeba byly: infekce močových cest (8,7 % rosuvastatin; 8,6 % placebo), nazofaryngitida (7,6 % rosuvastatin; 7,2 % placebo), bolest zad (7,6 % rosuvastatin; 6,9 % placebo) a myalgie (7,6 % rosuvastatin; 6,6 % placebo).

Pediatriká populace

Ve dvojitě zaslepené randomizované multicentrické placebem kontrolované 12týdenní studii ($n = 176$, 97 chlapců a 79 dívek) následované 40týdenní ($n = 173$; 96 chlapců a 77 dívek) otevřenou fází studie s titrací dávky rosuvastatinu byl podáván rosuvastatin v dávkách 5, 10 nebo 20 mg denně nebo placebo dětem ve věku 10-17 let (stádium podle Tannera II-V, dívky alespoň 1 rok po první menstruaci) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií po dobu 12 týdnů a poté byl všem dětem podáván rosuvastatin po dobu 40 týdnů. Při vstupu do studie bylo přibližně 30 % pacientů ve věku 10-13 let a přibližně 17 % ve stádiu II, 18 % ve stádiu III, 40 % ve stádiu IV a 25 % ve stádiu V podle Tannera.

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

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

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

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

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

Podávání rosuvastatinu v dávkách 5 mg, 10 mg a 20 mg vedlo též ke statisticky významným průměrným změnám ve srovnání s výchozími hodnotami následujících sekundárních parametrů lipidů a lipoproteinů: HDL-C, celkového cholesterolu, nonHDL-C, LDL-C/HDL-C, celkový

cholesterol/HDL-C, TG/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Všechny tyto změny byly ve smyslu zlepšené odpovědi lipidů a přetrvávaly po celé 2 roky.

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

Rosuvastatin v dávce 20 mg jednou denně vs. placebo byl studován v randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované multicentrické klinické studii v křížovém uspořádání u 14 dětí a dospívajících (ve věku od 6 do 17 let) s homozygotní familiární hypercholesterolemií. Studie zahrnovala aktivní 4týdenní vstupní fázi na dietě, v průběhu které byl pacientům podáván rosuvastatin 10 mg, zkříženou fázi, která zahrnovala 6týdenní léčbu rosuvastatinem 20 mg s předchozí či následnou 6týdenní léčbou placebem, a 12týdenní udržovací fázi, v průběhu které byli všichni pacienti léčeni rosuvastatinem 20 mg. Pacienti, kteří byli zařazeni do studie a užívali ezetimib nebo používali aferézu, pokračovali v této léčbě v průběhu celé studie.

Po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg vs. placebo bylo pozorováno statisticky významné ($p = 0,005$) snížení LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl nebo 2,2 mmol/l). Bylo pozorováno statisticky významné snížení celkového cholesterolu (20,1 %, $p = 0,003$), nonHDL-C (22,9 %, $p = 0,003$) a apoB (17,1 %, $p = 0,024$) a též snížení TG, LDL-C/HDL-C, celkového cholesterolu/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a apoB/apoA-1 po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg vs. placebo. Snížení LDL-C po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg následujících po 6 týdnech podávání placebo bylo trvalé po dobu 12 týdnů. U jednoho pacienta nastalo další snížení LDL-C (8,0 %), celkového cholesterolu (6,7 %) a nonHDL-C (7,4 %) po 6 týdnech léčby po titraci na dávku 40 mg rosuvastatinu.

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

U 7 hodnotitelných dětí a dospívajících (ve věku od 8 do 17 let) s homozygotní familiární hypercholesterolemií v otevřené studii titrace dávky (viz výše) bylo snížení LDL-C (o 21 %), celkového cholesterolu (o 19,2 %) a non-HDL-C (o 21,0 %) po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg po dobu 6 týdnů ve srovnání s výchozí hodnotou a snížení bylo konzistentní s výše uvedenou studií u dětí a dospívajících s homozygotní familiární hypercholesterolemií.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s rosuvastatinem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě homozygotní familiární hypercholesterolemie, primární smíšené dyslipidemie a v prevenci kardiovaskulárních příhod (viz bod 4.2 pro informaci o použití v pediatrii).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální plasmatické koncentrace rosuvastatinu po perorálním podání je dosaženo za 5 hodin. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 20 %.

Distribuce

Rosuvastatin se do značné míry vychytává v játrech, primárním místě biosyntézy cholesterolu a clearance LDL-C. Distribuční objem cholesterolu je přibližně 134 l. Přibližně 90 % rosuvastatinu se váže na plasmatické bílkoviny, především albumin.

Biotransformace

Rosuvastatin je částečně metabolizován (asi 10 %). Studie *in vitro* zaměřené na metabolismus s použitím lidských hepatocytů ukazují, že rosuvastatin je slabým substrátem pro cytochrom P450. Hlavním zúčastněným izoenzymem je CYP2C9, v menší míře 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavní identifikované metabolity jsou N-desmetylmethylmetabolit a lakton. N-desmetylmethylmetabolit je přibližně o 50 % méně účinný ve srovnání s rosuvastatinem, lakton je považován za klinicky neúčinný. Inhibitori HMG-

CoA reduktázy v cirkulaci lze z více než 90 % vysvětlit aktivitou rosuvastatinu.

Eliminace

Přibližně 90 % rosuvastatinu se vyloučí v nezměněné formě stolicí (ve formě absorbovaného a neabsorbovaného léčiva) a zbytek močí. Přibližně 5 % se vylučuje v nezměněné formě močí. Poločas eliminace je asi 19 hodin. Poločas eliminace se nemění s rostoucí dávkou přípravku. Geometrický průměr hodnot plazmatické clearance je přibližně 50 l/hod (koeficient variability 21,7 %). Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy zahrnuje hepatální absorpce rosuvastatinu membránový přenašeč OATP-C. Tento přenašeč je důležitý pro jaterní eliminaci rosuvastatinu.

Linearita/nelinearita

Systémová expozice rosuvastatinem se zvyšuje v závislosti na dávce. Po podání opakovaných denních dávek nebyly pozorovány změny ve farmakoterapeutických parametrech.

Zvláštní skupiny pacientů

Věk a pohlaví

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

Rasa

Farmakokinetické studie ukázaly přibližně dvojnásobné zvýšení střední hodnoty AUC a C_{max} u asijské populace (Japonci, Číňané, Filipínci, Vietnamci a Korejci) ve srovnání s příslušníky bělošské populace. Indové mají přibližně 1,3násobné zvýšení střední hodnoty AUC a C_{max} . Populační farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice mezi příslušníky bělošské a černošské populace.

Renální insuficience

V klinickém hodnocení u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin bylo zjištěno, že mírná až středně těžká porucha funkce ledvin neměla vliv na plazmatické koncentrace rosuvastatinu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) byl zjištěn trojnásobný vzestup plazmatických koncentrací rosuvastatinu a devítinásobný vzestup koncentrací N-desmetylmethylmetabolitu ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Plazmatické koncentrace rosuvastatinu v ustáleném stavu u jedinců na hemodialýze byly přibližně o 50 % vyšší v porovnání se zdravými dobrovolníky.

Hepatální insuficience

Ve studii u pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater nebyla prokázána zvýšená expozice rosuvastatinu u jedinců s Child-Pugh skóre 7 a méně. U dvou jedinců s Child-Pugh skóre 8 a 9 byla systémová expozice rosuvastatinem nejméně dvojnásobná ve srovnání s jedinci s nižším skóre. Nejsou žádné zkušenosti u pacientů s Child-Pugh skóre vyšším než 9.

Genetický polymorfismus

Přeměny inhibitorů HMG-CoA reduktázy, včetně rosuvastatinu, zahrnují OATP1B1 a BCRP transportní proteiny. U pacientů s SLCO1B1 (OATP1B1) a/nebo ABCG2 (BCRP) genetickým polymorfismem existuje riziko zvýšené expozice rosuvastatinu. Individuální polymorfismus SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA je spojen s přibližně 1,7násobným zvýšením expozice (AUC) rosuvastatinu, resp. 2,4násobnému zvýšení expozice ve srovnání s genotypy SLCO1B1 c.521TT nebo ABCG2 c.421CC. Tato specifická genotypizace není součástí běžné klinické praxe. Pokud je však známo, že pacient patří k těmto polymorfním typům, doporučuje se podávat nižší denní dávku rosuvastatinu.

Pediatrická populace

Dvě farmakokinetické studie s rosuvastatinem (podávaným v tabletách) u pediatrické populace s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku 10-17 nebo 6-17 let (celkem 214 pacientů) prokázaly, že expozice pediatrických pacientů se zdá být srovnatelná s expozicí dospělých pacientů nebo je menší než expozice dospělých pacientů. Expozice rosuvastatinu byla predikovatelná s ohledem na dávku a čas po dobu 2 roků.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje nenasvědčují žádnému zvláštnímu nebezpečí pro člověka na základě konvenčních bezpečnostních farmakologických studií, studií genotoxicity a karcinogenního potenciálu. Specifické testy na účinky na hERG nebyly hodnoceny. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale pozorované u zvířat při expozici podobné jako u lidí zahrnují: histopatologické změny jater ve studiích na toxicitu po opakovaném podání u myší, potkanů a v menší míře na žlučník u psů, ale nikoliv u opic, pravděpodobně v důsledku farmakologického působení rosuvastatinu. U opic a psů byla ve vyšších dávkách pozorována testikulární toxicita. Reprodukční toxicita byla pozorována u potkanů, doprovázená nižším počtem vrhů, nižší hmotností vrhů a sníženým přežíváním mláďat. Tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici samic dávkám, které několikanásobně převyšovaly úroveň terapeutické expozice u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

granulovaná mikrokrytalická celulóza
monohydrát laktosy usušený rozprášením
krosповidon typ A
magnesium-stearát

Potahová soustava pro Roxilip 10

Opadry II Pink 32K240042 světle růžová

monohydrát laktosy
hypromelosa (E464)
oxid titaničitý (E171)
triacetin (E1518)
hlinitý lak červeně Allura (E129)

Potahová soustava pro Roxilip 20

Opadry II Pink 32K240039 tmavě růžová
monohydrát laktosy
hypromelosa (E464)
oxid titaničitý (E171)
triacetin (E1518)
karmín (E120)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

PA/Al/PVC//Al blistr.

Velikost balení: 7, 14, 28, 30, 56, 98 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

Roxilip 10 mg: 31/480/12-C

Roxilip 20 mg: 31/481/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1.8.2012

Datum prodloužení registrace: 20. 12. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 4. 2023