Sp. zn. sukls176963/2026

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rosucard 15 mg potahované tablety
Rosucard 30 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rosucard 15 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 15,6 mg vápenaté soli rosuvastatinu, odpovídající 15 mg rosuvastatinu.
Rosucard 30 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 31,2 mg vápenaté soli rosuvastatinu, odpovídající 30 mg rosuvastatinu.

Pomocná látka se známým účinkem:
Rosucard 15 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 85,5 mg laktózy (jako monohydrát).
Rosucard 30 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 171 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Rosucard 15 mg potahované tablety: oranžové až okrové, potahované, kulaté tablety o průměru cca 7 mm.
Rosucard 30 mg potahované tablety: žluté až tmavě žluté, potahované, kulaté tablety o průměru cca 10 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypercholesterolemie
Dospělí, dospívající a děti od 6 let s primární hypercholesterolemií (typ IIa včetně heterozygotní familiární hypercholesterolemie) nebo smíšenou dyslipidemií (typ IIb) jako doplněk k dietním opatřením v případech, kdy odpověď na samotnou dietu a nefarmakologickou léčbu (např. cvičení, redukce tělesné hmotnosti) není uspokojivá.
Dospělí, dospívající a děti od 6 let s homozygotní familiární hypercholesterolemií 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 u pacienta nasadit standardní hypolipidemickou dietu, která má

pokračovat i v průběhu farmakologické léčby.
Dávkování přípravku je individuální v závislosti na cíli léčby a odpovědi pacienta na léčbu v souladu s platnými směrnicemi pro léčbu.

Dávkování

Léčba hypercholesterolemie
Doporučená počáteční dávka je 5 mg nebo 10 mg perorálně jednou denně u pacientů, kteří ještě statiny neužívali, i u pacientů, kteří přecházejí z jiného inhibitoru HMG-CoA reduktázy.
Počáteční dávka se má zvolit na základě hladiny cholesterolu pacienta a kardiovaskulárního rizika, stejně jako na základě rizika možných nežádoucích účinků (viz bod 4.4 a 4.8). V případě potřeby je možné dávku po 4 týdnech podávání zvýšit na další dávkovou hladinu (viz bod 5.1).
Vzhledem k množícím se hlášením nežádoucích účinků s dávkou 40 mg ve srovnání s nižšími dávkami (viz bod 4.8) finální titrace dávky na 30 mg nebo 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. Tito pacienti mají být pravidelně sledováni (viz bod 4.4). Doporučuje se kontrola u specialisty v případě, že se přechází na dávku 30 mg nebo 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 titrována až na maximální dávku 20 mg, podle individuální odpovědi a tolerance pediatrických pacientů, jak je popsáno v doporučeních pro léčbu pediatrické populace (viz bod 4.4). Před zahájením léčby rosuvastatinem mají děti a dospívající dodržovat standardní cholesterol snižující dietu, a v této dietě pokračovat v průběhu léčby rosuvastatinem.
U této populace existují pouze omezené zkušenosti s dávkami jinými než 20 mg.

Tablety 30 mg a 40 mg nejsou vhodné 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 rosuvastatin dětem mladším než 6 let.

Starší pacienti
U pacientů starších než 70 let je doporučená počáteční dávka 5 mg (viz bod 4.4). Dávkování přípravku není třeba dále upravovat s ohledem na věk.

Porucha funkce ledvin
U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování.
U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je doporučená počáteční dávka 5 mg. Dávka 30 mg a 40 mg je u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin kontraindikována. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je podávání přípravku kontraindikováno (viz body 4.3 a 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů se skóre dle Childa a Pugha 7 a méně nebylo zaznamenáno žádné zvýšení systémové expozice rosuvastatinu. Toto zvýšení však bylo pozorováno u pacientů se skóre dle Childa a Pugha 8 a 9 (viz bod 5.2). U těchto pacientů je třeba zvážit stanovení funkce ledvin (viz bod 4.4). Zkušenosti s podáváním rosuvastatinu pacientům se skóre dle Childa a Pugha nad 9 nejsou dostupné.
Rosuvastatin je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater (viz bod 4.3).

Rasa
U asijských pacientů byla pozorována zvýšená systémová expozice (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).
Doporučovaná počáteční dávka u pacientů s asijskými předky je 5 mg. Dávka 30 a 40 mg je u těchto pacientů kontraindikována.

Genetický polymorfismus
Bylo prokázáno, že genotypy SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC a ABCG2 (BCRP) c.421AA jsou spojeny se zvýšením expozice rosuvastatinu. U pacientů se známým genotypem c.521CC nebo c.421AA se doporučuje polovina obvykle doporučované dávky a maximální dávka 20 mg rosuvastatinu jednou denně (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

Pacienti s predispozicí k myopatii
Doporučovaná počáteční dávka u pacientů s predispozicí k myopatii je 5 mg (viz bod 4.4).
Dávka 30 a 40 mg je u některých z těchto pacientů kontraindikována (viz bod 4.3).

Současná léčba
Rosuvastatin je substrátem pro různé transportní proteiny (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rhabdomyolýzy) se zvyšuje, pokud je rosuvastatin podáván současně s některými léčivými přípravky, které mohou v důsledku interakcí s těmito transportními proteiny zvyšovat plazmatickou koncentraci rosuvastatinu (např. cyklosporin, tikagrelor a některé inhibitory proteáz včetně kombinací ritonaviru s atazanavirem, lopinavirem a/nebo tipranavirem; viz body 4.4 a 4.5). Kdykoli je to možné, je třeba zvážit alternativní možnosti léčby, a pokud je to nezbytné, zvážit dočasné přerušení léčby rosuvastatinem. V případech, kdy je současná léčba těmito přípravky s rosuvastatinem nevyhnutelná, je nutné pečlivě zvažovat přínos a riziko současné léčby a úpravu dávkování rosuvastatinu (viz bod 4.5).

Způsob podání
Perorální podání.
Tablety přípravku Rosucard se polykají celé a zapíjejí vodou.
Přípravek Rosucard lze podávat kdykoliv v průběhu dne, s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Rosuvastatin je kontraindikován:
- u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- u pacientů s aktivním onemocněním jater, včetně přetrvávající nevysvětlené zvýšené koncentrace sérových aminotransferáz a při zvýšení aminotransferáz nad trojnásobek horní hranice normálních hodnot (ULN),
- u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min),
- u pacientů s myopatií,
- u pacientů, kteří souběžně užívají kombinaci sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5),
- u pacientů, kteří užívají cyklosporin,
- po dobu těhotenství a v období kojení a u žen ve fertilním věku nepoužívajících účinná kontracepční opatření.

Dávka 30 mg a 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 hypotyreózou,
- 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,
- u kterých může dojít k vzestupu plazmatických hladin,
- asijského původu,
- současně užívajících fibráty.

(Viz body 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 a ve většině případů šlo o proteinurii transientní a intermitentní. Nález ve většině případů nevedl k akutnímu či progresivnímu onemocnění ledvin (viz bod 4.8). Během poregistračního sledování byla četnost hlášení závažných nežádoucích účinků vyšší u dávky 40 mg. U pacientů léčených dávkou 30 mg a 40 mg je vhodné zvážit zařazení sledování funkce ledvin do rutinních kontrol.

Účinky na kosterní svaly

Při podávání rosuvastatinu ve všech dávkách, zvláště pak v dávkách > 20 mg byly hlášeny nežádoucí účinky na kosterní svalstvo, 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 současném 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.

Myasthenia gravis

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 Rosucard musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

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 významně zvýšené (> 5× ULN), je třeba kontrolu opakovat v průběhu 5-7 dní. Jestliže opakovaná kontrola potvrdí

CK > 5× ULN, léčba se nemá zahajovat.

Před léčbou
Rosuvastatin podobně jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, je třeba předepisovat s opatrností pacientům s predispozicí k myopatii/rhabdomyolýze. Mezi predispoziční faktory patří:
- porucha funkce ledvin,
- hypotyreóza,
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičných svalových poruch,
- předcházející anamnéza muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy nebo fibrátů,
- nadměrné požívání alkoholu,
- věk nad 70 let,
- stavy, při kterých může dojít k zvýšení plazmatických hladin rosuvastatinu (viz body 4.2, 4.5 a 5.2),
- současné užívání 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 významně zvýšené (> 5× ULN), 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 s malátností a horečkou. U těchto pacientů je třeba stanovit hladinu kreatinkinázy. Jestliže dojde k výraznému vzestupu hladiny kreatinkinázy (> 5× ULN), anebo jsou svalové příznaky závažné, případně působí problémy během dne (i když jsou hodnoty CK ≤ 5× ULN), je třeba léčbu rosuvastatinem přerušit. Po odeznění symptomů a úpravě hodnot CK je třeba zvážit opětovné zahájení léčby rosuvastatinem, nebo alternativním inhibitorem HMG-CoA reduktázy 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 (IMNM) v průběhu léčby nebo po léčbě statiny, včetně rosuvastatinu. IMNM je klinicky charakterizovaná slabostí proximální části svalů a zvýšenou hodnotou sérové kreatinkinázy, která přetrvává i po přerušení léčby statinem.

V klinickém hodnocení přípravku na malém počtu pacientů nebylo v kombinaci rosuvastatinu s jinou léčbou prokázáno zesílení nežádoucích účinků na kosterní svalstvo. Nicméně, u pacientů, kteří užívali jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy 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 současně s některými inhibitory HMG-CoA reduktázy. Proto se nedoporučuje kombinace rosuvastatinu a gemfibrozilu. Přínos další úpravy hladin lipidů současným podáváním rosuvastatinu a fibrátů nebo niacinu má převýšit potenciální riziko těchto kombinací. Dávka 30 mg a 40 mg je kontraindikovaná při současném užívání fibrátů (viz body 4.5 a 4.8).

Přípravek Rosucard 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 přípravku Rosucard a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Rosuvastatin se nesmí 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).

Účinky na játra
Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům, 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 se má přerušit nebo dávkování snížit, pokud hladina sérových aminotransferáz dosáhne trojnásobku horní hranice normálních hodnot. Četnost hlášení výskytu závažných jaterních nežádoucích účinků (většinou zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz) v poregistračním sledování byla vyšší u dávek 40 mg.
U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypotyreózou, popř. nefrotickým syndromem, je třeba vyléčit základní onemocnění před započetím léčby rosuvastatinem.

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

Inhibitory proteáz
U subjektů, kterým byl podáván rosuvastatin současně s inhibitory proteáz v kombinaci s ritonavirem, byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu. Vždy je třeba zvážit jak prospěch z léčby rosuvastatinem na snížení hladiny lipidů u HIV pacientů, kterým jsou podávány inhibitory proteáz, tak riziko zvýšených plazmatických koncentrací rosuvastatinu pří zahájení léčby a zvyšování dávky rosuvastatinu u pacientů léčených inhibitory proteáz. Současné užívání s některými inhibitory proteáz se nedoporučuje, pokud nedojde k úpravě dávky rosuvastatinu (viz body 4.2 a 4.5).

Intersticiální plicní proces
V souvislosti s užíváním statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního procesu, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz bod 4.8). Mezi nejčastější projevy tohoto onemocnění patří: dyspnoe, neproduktivní kašel a zhoršení celkového stavu (únava, ztráta tělesné hmotnosti a horečka). Terapie statiny musí být přerušena při podezření na vznik intersticiálního plicního procesu.

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 nepřevyšuje nad prospěchem léčby statiny – redukcí kardiovaskulárního rizika, a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Rizikoví pacienti (hladina glukózy nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, zvýšení triacylglycerolů 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 glykemie nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l.

Závažné kožní nežádoucí reakce
U rosuvastatinu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce 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, které nasvědčují této reakci, je nutné podávání přípravku Rosucard okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu.
Pokud se u pacienta v souvislosti s podáním přípravku Rosucard objevila závažná reakce jako SJS nebo DRESS, nesmí být u něho léčba přípravkem Rosucard již nikdy znovu zahájena.

Pediatrická populace
Hodnocení linearity 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 let. 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 > 10× ULN a svalové symptomy po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě (viz bod. 4.8).

Pomocné látky
Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv současně podávaných léčivých přípravků na rosuvastatin

Inhibitory transportních proteinů
Rosuvastatin je substrátem pro některé transportní proteiny včetně hepatálního absorpčního proteinu OATP1B1 a efluxního transportéru BCRP. Současné 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
Současné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu vedlo k sedminásobnému zvýšení plazmatických koncentrací rosuvastatinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz tabulka 1). Rosuvastatin je kontraindikován u pacientů současně léčených cyklosporinem (viz bod 4.3). Současné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu nemělo vliv na plazmatické koncentrace cyklosporinu.

Inhibitory proteáz
Současné užívání rosuvastatinu a inhibitoru proteáz může značně zvýšit expozici rosuvastatinu, i když je přesný mechanismus interakce neznámý (viz tabulka 1). Například ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky bylo současné užívání 10 mg rosuvastatinu a kombinovaného přípravku 2 inhibitorů proteáz (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) spojeno s 3násobným, resp. 7násobným zvýšením AUC rosuvastatinu, resp. C_{max}. Současné podávání rosuvastatinu a některých inhibitorů proteáz je možné pouze po pečlivém zvážení úpravy dávky rosuvastatinu na základě očekávaného zvýšení expozice rosuvastatinu (viz body 4.2, 4.4 a 4.5 tabulka 1).

Tikagrelor
Tikagrelor inhibuje transportér BCRP, což způsobuje 2,6násobné zvýšení AUC rosuvastatinu, které může vést ke zvýšenému riziku myopatie. Je třeba zvážit přínosy prevence závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod podáváním rosuvastatinu a rizika spojená se zvýšenými plazmatickými koncentracemi rosuvastatinu.

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 (≥ 1 g/den), zvyšují riziko myopatie při podávání současně s inhibitorem HMG-CoA reduktázy pravděpodobně proto, že mohou vyvolat myopatii, i když se podávají samostatně. Dávka 30 mg a 40 mg je kontraindikována při současném užívání fibrátu (viz body 4.3 a 4.4). Počáteční dávka u těchto pacientů má být 5 mg.

Ezetimib

Současné užívání rosuvastatinu 10 mg a ezetimibu 10 mg vedlo k 1,2násobnému zvýšení AUC rosuvastatinu u pacientů s hypercholesterolemií (viz tabulka 1). Farmakodynamické interakce vyjádřené jako nežádoucí účinky však nemohou být vyloučeny (viz bod 4.4).

Antacida
Současné 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 se nezkoumal.

Erythromycin
Současné podávání rosuvastatinu a erythromycinu vedlo ke 20% zmenšení AUC 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 inhibitorem, ani induktorem izoenzymů cytochromu P450. Kromě toho je rosuvastatin slabým substrátem pro tyto izoenzymy. 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 žádné klinicky významné interakce.

Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu (viz též tabulka 1)
Pokud je nutné současně podávat rosuvastatin s jinými léčivými přípravky, o kterých je známo, že zvyšují expozici rosuvastatinu, dávkování rosuvastatinu musí být upraveno. 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 rosuvastatinu 40 mg podávaného bez interagujících léčivých přípravků, např. 20 mg rosuvastatinu s gemfibrozilem (1,9násobné zvýšení) a 10 mg rosuvastatinu v kombinaci s ritonavirem/atazanavirem (3,1násobné zvýšení).

Pokud léčivý přípravek zvyšuje AUC rosuvastatinu méně než 2násobně, není nutné snižovat úvodní dávku, avšak je třeba opatrnosti při zvýšení dávky rosuvastatinu nad 20 mg.

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

2násobné nebo více než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	**Dávkový režim rosuvastatinu**	**Změna AUC* rosuvastatinu**
sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/voxilaprevir 100 mg + voxilaprevir 100 mg OD po dobu 15 dnů	10 mg, jednorázově	7,4násobný ↑
cyklosporin 75 mg BID až 200 mg BID, 6 měsíců	10 mg OD, 10 dnů	7,1násobný ↑
darolutamid 600 mg BID, 5 dnů	5 mg, jednorázově	5,2násobný ↑
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 ↑
roxadustat 200 mg QOD	10 mg, jednorázově	2,9násobný ↑
velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jednorázově	2,7násobný ↑

momelotinib 200 mg OD, 6 dnů	10 mg, jednorázově	2,7násobný ↑
tikagrelor 90 mg BID, 2 dny	10 mg, jednorázově	2,6násobný ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dnů	5 mg, jednorázově	2,6násobný ↑
teriflunomid, leflunomid	není dostupný	2,5násobný ↑
vadadustat 600 mg OD, 8 dnů	20 mg, jednorázově	2,5násobný ↑
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 ↑
kapmatinib 400 mg BID	10 mg, jednorázově	2,1násobný ↑
klopidogrel 300 mg, iniciální dávka, pokračovací dávka 75 mg za 24 hodin	20 mg, jednorázově	2násobný ↑
fostamatinib 100 mg dvakrát denně	20 mg, jednorázově	2,0násobný ↑
tafamidis 61 mg BID 1. a 2. den, následuje OD 3. až 9. den	10 mg, jednorázově	2,0násobný ↑
Méně než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	**Dávkový režim rosuvastatinu**	**Změna AUC* rosuvastatinu**
febuxostat 120 mg OD	10 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
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 ↑
itrakonazol 200 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	**1,4násobný ↑
ezetimib 10 mg OD, 14 dnů	10 mg, OD, 14 dnů	**1,2násobný ↑
Snížení AUC rosuvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	**Dávkový režim rosuvastatinu**	**Změna AUC* rosuvastatinu**
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 současným podáváním a samotným rosuvastatinem. Údaje uvedené jako % změna představují % rozdíl vzhledem k samotnému rosuvastatinu.
Zvýšení je uvedeno jako "↑", snížení jako "↓".
**Bylo provedeno několik interakčních studií s různými dávkami rosuvastatinu, tabulka ukazuje nejvýznamnější poměr.
AUC = plocha pod křivkou; OD = jednou denně; BID = dvakrát denně; TID = třikrát denně; QID = čtyřikrát denně; QOD = každý druhý den.

Následující léčivé přípravky/jejich kombinace nemají klinicky významný vliv na AUC rosuvastatinu při souběžném podávání:
Aleglitazar 0,3 mg po dobu 7 dnů; fenofibrát 67 mg TID po dobu 7 dnů; flukonazol 200 mg OD po dobu 11 dnů; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID po dobu 8 dnů; ketokonazol 200 mg BID po dobu 7 dnů; rifampicin 450 mg OD po dobu 7 dnů; silymarin 140 mg TID po dobu 5 dnů.

Vliv rosuvastatinu na současně podávané léčivé přípravky
Antagonisté vitaminu K
Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy může zahájení léčby či zvýšení dávky rosuvastatinu u pacientů současně léčených antagonisty vitaminu K (např. warfarin nebo jiná kumarinová antikoagulancia) vést ke zvýšení protrombinového času (INR). Přerušení léčby rosuvastatinem nebo snížení dávky může vést ke snížení INR. Za těchto okolností je vhodné monitorování INR.

Perorální kontraceptiva/substituční hormonální léčba
Současné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvětšení AUC ethinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení hladin v plazmě je třeba brát v úvahu při určení dávek perorálního kontraceptiva. U pacientek užívajících současně rosuvastatin a substituční hormonální léčbu nejsou dostupné farmakokinetické údaje, 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.

Jiné léčivé přípravky
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 během těhotenství a v období kojení.
Ženy ve fertilním věku musí používat vhodné antikoncepční metody.

Těhotenství
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 omezený vliv na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pokud pacientka otěhotní v průběhu užívání tohoto přípravku, je nutné podávání přípravku okamžitě přerušit.

Kojení
Omezené údaje z publikovaných zpráv naznačují, že rosuvastatin je přítomen v mateřském mléce. U laboratorních potkanů se rosuvastatin vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k mechanismu účinku rosuvastatinu existuje potenciální riziko nežádoucích účinků u kojence. Rosuvastatin je kontraindikován v období kojení.

Fertilita
Nejsou známy žádné účinky na fertilitu po použití rosuvastatinu.

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 vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se během léčby může objevit závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které byly identifikovány, jsou obvykle mírné a přechodné. V kontrolovaných klinických studiích léčbu přerušilo pro nežádoucí účinky méně než 4 % pacientů.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků
Na základě údajů z klinických studií a rozsáhlých post-marketingových zkušeností uvádí následující tabulka profil nežádoucích účinků rosuvastatinu. Níže uvedené nežádoucí účinky jsou seřazeny dle frekvence výskytu a třídy orgánových systémů.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou seřazeny dle následující konvence:
časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky na základě klinických a post-marketingových zkušeností

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	**Frekvence výskytu**	**Nežádoucí účinky**
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivní reakce včetně angioedému
	Není známo	Anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Časté	Diabetes mellitus[1]
Psychiatrické poruchy	Není známo	Deprese
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy Závrať
	Velmi vzácné	Polyneuropatie Ztráta paměti
	Není známo	Periferní neuropatie Poruchy spánku (včetně nespavosti a nočních můr) Myasthenia gravis
Poruchy oka	Není známo	Oční forma myastenie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Kašel Dušnost

Gastrointestinální poruchy	Časté	Zácpa, nauzea Bolest břicha
	Vzácné	Pankreatitida
	Není známo	Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Zvýšení jaterních aminotransferáz
	Velmi vzácné	Žloutenka Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Pruritus Vyrážka Urtikárie
	Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Myalgie
	Vzácné	Myopatie (včetně myozitidy) Rhabdomyolýza Lupus-like syndrom Ruptura svalu
	Velmi vzácné	Artralgie
	Není známo	Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie, poruchy šlach, někdy komplikované rupturou
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Hematurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi vzácné	Gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Astenie
	Není známo	Edém

[1] Frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti a absenci rizikových faktorů (glukosa nalačno ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, zvýšení triacylglycerolů v krvi, hypertenze v anamnéze).

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je výskyt nežádoucích účinků častější se zvyšující se dávkou přípravku.

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 bílkoviny na ++ či více křížů v určitém časovém období léčby byla pozorována u méně než 1 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 10 a 20 mg, a u přibližně 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 ke 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 svalstvo
Při podávání rosuvastatinu byly ve všech dávkách, zvláště pak při dávkách > 20 mg pozorovány nežádoucí účinky na kosterní sval, tj. myalgie, myopatie (včetně myozitidy) a vzácně rhabdomyolýza s nebo bez akutního 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× ULN), léčbu je třeba 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 aminotransferáz. 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 intersticiálního plicního procesu, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz bod 4.4)

Četnost hlášení případů rhabdomyolýzy, závažných ledvinových a jaterních nežádoucích účinků (většinou zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz) 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× 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 dospívajících 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48/49
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

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 kreatinkinázy. Hemodialýza pravděpodobně nemá význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky upravující hladinu lipidů, 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, triacylglycerolů a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Snižuje také hladiny ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (viz Tabulka 3). Rosuvastatin snižuje poměr 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 hypercholesterolemií (typ IIa a IIb) (upravená průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty).

Dávka (mg)	**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 a bezpečnost
Rosuvastatin je účinný u dospělých pacientů s hypercholesterolemií doprovázenou hypertriglyceridemií i bez hypertriglyceridemie, 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 hypercholesterolemií typu IIa a IIb (průměrné výchozí hodnoty LDL-C okolo 4,8 mmol/l) na cílové hodnoty podle „guidelines“ 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 familiární hypercholesterolemií byl rosuvastatin podáván celkem 435 pacientům v dávkách 20 mg až 80 mg v rámci titrace vhodné dávky. Všechny dávky vykazovaly příznivý vliv na lipidové spektrum a léčbu s ohledem na její cíle. Po titraci denní dávky na 40 mg (12 týdnů léčby) se hladina LDL-C snížila o 53 %. 33 % pacientů dosáhlo směrné hodnoty EAS pro hladinu LDL-C (< 3 mmol/l).

V rámci titrace vhodné dávky přípravku v otevřené studii byla hodnocena odpověď 42 pacientů (včetně 8 pediatrických pacientů) s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie 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 triacylglycerolů a v kombinaci s niacinem na zvyšování hladiny HDL-C (viz bod 4.4).

V multicentrické, dvojitě zaslepené, 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 (154,5 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 progrese 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. Dosud 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 hypercholesterolemií 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 = 8 901), 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 % (1 558 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 % (9 302 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).

Pediatrická populace
Ve dvojitě slepé 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 dávce 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 %, 18 %, 40 % resp. 25 % ve stádiu II, III, IV resp. 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) není 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.

Po 24měsíční léčbě rosuvastatinem bylo průměrné procentuální snížení LDL-C stanovené metodou nejmenších čtverců ve srovnání s výchozí hodnotou -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 dvojitě zaslepené placebem kontrolované zkřížené multicentrické klinické studii 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 bylo pozorováno statisticky významné (p = 0,005) snížení LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl nebo 2,2 mmol/l) vs. placebo. 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 také 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 placeba bylo trvalé po dobu 12 týdnů.

U 1 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 bylo v otevřené studii titrace dávky (viz výše) procentuální snížení oproti výchozím hodnotám u LDL-C (o 21 %), celkového cholesterolu (o 19,2 %) a nonHDL-C (o 21 %) po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg 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 přibližně za 5 hodin. Absolutní biologická dostupnost je asi 20 %.

Distribuce
Rosuvastatin se do značné míry vychytává v játrech, primárním místě biosyntézy cholesterolu a clearance LDL-C. Distribuční objem rosuvastinu je asi 134 l. Přibližně 90 % rosuvastatinu se váže na plazmatické 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-desmetylmetabolit a lakton. N-desmetylmetabolit je přibližně o 50 % méně účinný ve srovnání s rosuvastatinem, lakton je považován za klinicky neúčinný. Inhibici 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 nezvyšuje s rostoucí dávkou přípravku. Geometrický průměr hodnoty 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
Systémová expozice rosuvastatinu se zvyšuje v závislosti na dávce. Po podání opakovaných denních dávek nebyly pozorovány změny ve farmakokinetických parametrech.

Zvláštní populace
Věk a pohlaví
Věk a pohlaví nemá u dospělých vliv na farmakokinetiku rosuvastatinu. Expozice u dětí a dospívajících s heterozygotní familiární hypercholesterolemií se zdá být 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 asijského etnika (Japonci, Číňané, Filipínci, Vietnamci a Korejci) ve srovnání s kavkazským etnikem. Indové mají přibližně 1,3násobné zvýšení střední hodnoty AUC a C_{max}. Populační farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice mezi kavkazským a černým etnikem.

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

Porucha funkce jater
Ve studii u pacientů s různým stupněm jaterního poškození nebyla prokázána zvýšená expozice rosuvastatinu u jedinců se skóre dle Childa a Pugha 7 a méně. U 2 jedinců se skóre dle Childa a Pugha 8 a 9 byla systémová expozice rosuvastatinu nejméně dvojnásobná ve srovnání s jedinci s nižším skóre. Nejsou žádné zkušenosti u pacientů se skóre dle Childa a Pugha vyšším než 9.

Genetický polymorfismus
Na dispozici inhibitorů HMG-CoA reduktázy, včetně rosuvastatinu, se podílejí transportní proteiny OATP1B1 a BCRP kódované geny SLCO1B1 (OATP1B1) a ABCG2 (BCRP). Určité varianty těchto genů, jako SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA, jsou spojeny s přibližně 1,6násobným, respektive 2,4násobným zvýšením expozice (AUC) rosuvastatinu ve srovnání s genotypy SLCO1B1 c.521TT nebo ABCG2 c.421CC. U pacientů s tímto známým genotypem (SLCO1B1 c.521CC nebo ABCG2 c.421AA) se doporučuje nižší denní dávka rosuvastatinu.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje nenasvědčují žádnému zvláštnímu nebezpečí pro člověka na základě bezpečnostních farmakologických studií, studií na genotoxicitu a karcinogenní potenciál. 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
monohydrát laktózy
mikrokrystalická celulóza
sodná sůl kroskarmelózy
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potahová vrstva
hypromelóza
makrogol
oxid titaničitý (E 171)
mastek
žlutý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172) – jen pro 15 mg

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC//Al nebo PVC/PVDC//Al blistry.
Velikost balení:
Rosucard 15 mg a 30 mg potahované tablety: 14, 28, 56, 84, 98 potahovaných tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Rosucard 15 mg: 31/464/20-C
Rosucard 30 mg: 31/465/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 3. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 8. 2026