

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Provacor 5 mg
Provacor 10 mg
Provacor 20 mg
Provacor 40 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

5 mg: Jedna tableta obsahuje 5 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu).
10 mg: Jedna tableta obsahuje 10 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu).
20 mg: Jedna tableta obsahuje 20 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu).
40 mg: Jedna tableta obsahuje 40 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu).

Pomocná látka so známym účinkom:

5 mg, 10 mg: Každá tableta obsahuje 1,26 mg monohydrátu laktózy.
20 mg, 40 mg: Každá tableta obsahuje 2,52 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

5 mg: takmer biela až biela, bikonvexná, okrúhla filmom obalená tableta, s priemerom 7 mm a s hrúbkou 4 mm (približne), s vyrazeným „R5“ na jednej strane a hladká na druhej strane.

10 mg: takmer biela až biela, bikonvexná, okrúhla filmom obalená tableta, s priemerom 7 mm a s hrúbkou 4 mm (približne), s vyrazeným „R10“ na jednej strane a hladká na druhej strane.

20 mg: takmer biela až biela, bikonvexná, okrúhla filmom obalená tableta, s priemerom 9 mm a s hrúbkou 5 mm (približne), s vyrazeným „R20“ na jednej strane a hladká na druhej strane.

40 mg: takmer biela až biela, bikonvexná, okrúhla filmom obalená tableta, 12 mm dlhá, 7 mm široká a 5 mm hrubá (približne), s vyrazeným „R“ na jednej strane a „40“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba hypercholesterolémie

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

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

Prevenca kardiovaskulárnych príhod

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pred začiatkom liečby sa pacient musí nastaviť na štandardnú diétu znižujúcu cholesterol, ktorá má pokračovať počas celej liečby. Dávkovanie má byť individuálne v závislosti od cieľa liečby a reakcie pacienta, v súlade s platnými odporúčaniami.

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

Liečba hypercholesterolémie

Odporúčaná začiatková perorálna dávka je 5 alebo 10 mg raz denne u pacientov, ktorí doteraz neužívali statíny aj u pacientov, ktorým sa zmenila liečba z iného inhibítora HMG-CoA-reduktázy na rosuvastatín. Pri určovaní začiatkovej dávky treba brať do úvahy hladinu cholesterolu pacienta, kardiovaskulárne riziko, ako aj možné riziko vzniku nežiaducich účinkov (pozri nižšie). V prípade potreby sa po 4 týždňoch podávania môže dávka upraviť na ďalšiu dávkovú úroveň (pozri časť 5.1). Vzhľadom na zvýšenú frekvenciu hlásení nežiaducich účinkov pri užívaní dávky 40 mg v porovnaní s nižšími dávkami lieku (pozri časť 4.8), finálna titrácia na maximálnu dávku 40 mg sa má zvažovať len u pacientov s ťažkou hypercholesterolémiou a s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (predovšetkým u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou), u ktorých sa pri užívaní dávky 20 mg nedosiahol liečebný cieľ a ktorí budú pod stálym lekárskej dohľadom (pozri časť 4.4). Odporúča sa, aby pacient, ktorý začína užívať dávku 40 mg bol pod dohľadom odborníka.

Prevenca kardiovaskulárnych príhod

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

Pediatrická populácia

Použitie v pediatrickej populácii majú určovať špecialisti.

Pediatrická populácia vo veku 6 – 17 rokov (Tannerovo štádium < II – V)

Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia

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

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

Titrácia sa má u pediatrických pacientov vykonať podľa individuálnej odpovede a znášanlivosti, ako je uvedené v odporúčaníach pre liečbu pediatrickej populácie (pozri časť 4.4). Pred začatím liečby rosuvastatínom je potrebné deti a dospievajúcich nastaviť na štandardnú diétu na zníženie cholesterolu; táto diéta má pokračovať počas liečby rosuvastatínom.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

U detí vo veku 6 až 17 rokov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou je odporúčaná dávka 20 mg jedenkrát denne.

Odporúča sa úvodná dávka 5 až 10 mg jedenkrát denne v závislosti od veku, hmotnosti a predchádzajúceho použitia statínu. Titrácia na maximálnu dávku 20 mg jedenkrát denne sa má vykonávať podľa individuálnej odpovede a znášanlivosti u detských pacientov, ako sa odporúča v odporúčaníach pre liečbu detí (pozri časť 4.4). Pred začatím liečby rosuvastatínom sa deti a

dospievajúci majú podrobiť štandardnej diéte znižujúcej cholesterol; táto diéta má pokračovať počas liečby rosuvastatínom.

S dávkou inou ako 20 mg sú v tejto populácii obmedzené skúsenosti.

U pediatrických pacientov sa nemajú používať 40 mg tablety.

Deti mladšie ako 6 rokov

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

Podávanie starším pacientom

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

Podávanie pacientom s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebné upravovať dávku. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) je odporúčaná začiatková dávka 5 mg. Dávka 40 mg je kontraindikovaná u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Podávanie rosuvastatínu pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek je kontraindikované v akejkoľvek dávke (pozri časti 4.3 a 5.2).

Podávanie pacientom s poruchou funkcie pečene

U pacientov s Childovým-Pughovým skóre 7 a nižším sa nezaznamenalo žiadne zvýšenie systémovej expozície rosuvastatínu. Zvýšenie systémovej expozície sa však pozorovalo u pacientov s Childovým-Pughovým skóre 8 a 9 (pozri časť 5.2). U týchto pacientov je potrebné zhodnotiť funkciu obličiek (pozri časť 4.4). Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním rosuvastatínu pacientom s Childovým-Pughovým skóre nad 9. Rosuvastatín je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene (pozri časť 4.3).

Rasa

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

Genetický polymorfizmus

Je známe, že špecifické typy genetických polymorfizmov môžu viesť k nárastu expozície rosuvastatínu (pozri časť 5.2). Pre pacientov, u ktorých je známe, že majú takéto špecifické typy polymorfizmov, sa odporúča nižšia denná dávka rosuvastatínu.

Podávanie pacientom s predispozíciou pre vznik myopatie

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

Dávka 40 mg je u niektorých z týchto pacientov kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Súbežná liečba

Rosuvastatín je substrátom rôznych transportných proteínov (napr. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (vrátane rabdomyolýzy) sa zvyšuje, keď je rosuvastatín podávaný súbežne s niektorými liekmi, ktoré môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu rosuvastatínu v dôsledku interakcií s týmito transportnými proteínmi (napr. cyklosporín a niektoré inhibítory proteázy, vrátane kombinácie ritonaviru s atazanavirom, lopinavirom a/alebo tipranavirom, pozri časti 4.4 a 4.5). Pokiaľ to je možné, majú sa zvážiť alternatívne lieky, a ak je to nevyhnutné, má sa zvážiť dočasné prerušenie liečby rosuvastatínom. V situáciách, keď je súbežné podávanie týchto liekov s rosuvastatínom nevyhnutné, má sa starostlivo zvážiť prínos a riziko súbežnej liečby a úprava dávkovania rosuvastatínu (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Rosuvastatín je kontraindikovaný:

- u pacientov s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek pomocnú látku uvedenú v časti 6.1.
- u pacientov s aktívnym ochorením pečene, vrátane nevysvetleného pretrvávajúceho zvýšenia sérových transamináz a akéhokoľvek zvýšenia sérových transamináz nad trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt (upper limit of normal, ULN).
- u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).
- u pacientov s myopatiou.
- u pacientov súbežne užívajúcich kombináciu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5).
- u pacientov, ktorí súbežne užívajú cyklosporín.
- v gravidite a počas laktácie a u žien vo fertílno m veku, ktoré nepoužívajú primeranú antikoncepciu.

Dávka 40 mg je kontraindikovaná u pacientov s nasledovnými predispozičnými faktormi pre vznik myopatie/rabdomyolýzy:

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

(Pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Vplyv na obličky

U pacientov, ktorí dostávali vyššie dávky rosuvastatínu, najmä 40 mg, sa pri vyšetrení moču, vykonanom pomocou diagnostických prúžkov, zistila proteinúria, ktorá bola väčšinou tubulárneho pôvodu a mala prechodný alebo intermitentný charakter. Proteinúria nepredznamenávala akútne alebo progresívne ochorenie obličiek (pozri časť 4.8). Výskyt hlásení závažných renálnych nežiaducich účinkov je pri postmarketingovom užívaní vyšší pri dávke 40 mg. U pacientov liečených dávkou 40 mg sa má zvážiť zaradenie sledovania obličkových funkcií do rutinných kontrol.

Vplyv na kostrové svalstvo

U pacientov užívajúcich rosuvastatín v akýchkoľvek dávkach, najmä v dávkach vyšších ako 20 mg, boli hlásené účinky na kostrové svalstvo, akými sú napr. myalgia, myopatia a v zriedkavých prípadoch rabdomyolýza. Pri užívaní ezetimibu v kombinácii s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy bol vo veľmi zriedkavých prípadoch hlásený výskyt rabdomyolýzy. Nedajú sa celkom vylúčiť farmakodynamické interakcie (pozri časť 4.5), je preto potrebná zvýšená opatrnosť pri súbežnom užívaní týchto liekov. Rovnako ako u iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy je výskyt prípadov rabdomyolýzy spojených s užívaním rosuvastatínu v postmarketingovom sledovaní vyšší pri dávke 40 mg.

Vyšetrenie hladiny kreatínkinázy

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

Pred liečbou

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

- porucha funkcie obličiek
- hypotyreoidizmus
- osobná alebo rodinná anamnéza dedičných muskulárnych porúch
- predchádzajúca anamnéza muskulárnej toxicity po podaní iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy alebo fibrátov
- nadmerné požívanie alkoholu
- vek nad 70 rokov
- okolnosti, pri ktorých môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hladín (pozri časti 4.2, 4.5 a 5.2)
- súbežné užívanie fibrátov.

U týchto pacientov sa má zvážiť riziko liečby v porovnaní s možným prínosom a odporúča sa ich klinické monitorovanie. Ak sú východiskové hodnoty CK významne zvýšené (> 5-krát ULN), liečba sa nemá začať.

Počas liečby

Pacientov je treba požiadať, aby okamžite hlásili nevysvetliteľné bolesti svalov, slabosť alebo kŕče, najmä ak sú spojené s nevoľnosťou alebo horúčkou. U týchto pacientov je potrebné stanoviť hladinu kreatínkinázy. Ak dôjde k výraznému vzostupu hladiny kreatínkinázy (> 5-krát ULN), alebo ak sú muskulárne symptómy závažné, prípadne spôsobujú ťažkosti počas dňa (aj keď sú hodnoty CK \leq 5-krát ULN), liečba sa musí vysadiť. Po úprave symptómov a hodnôt CK sa má zvážiť opätovné podávanie rosuvastatínu alebo alternatívneho inhibítora HMG-CoA-reduktázy v najnižšej dávke a pacienta je treba starostlivo sledovať. Pravidelné sledovanie hodnôt CK u asymptomatických pacientov nie je potrebné. Veľmi zriedkavo sa hlásila imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia (immune-mediated necrotising myopathy, IMNM) počas alebo po liečbe statínmi, vrátane rosuvastatínu. IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou proximálnou svalovou slabosťou a zvýšenou hladinou kreatínkinázy v sére, ktoré pretrvávajú napriek prerušeniu liečby statínmi.

V klinických skúšaníach s rosuvastatínom sa u malého počtu pacientov užívajúcich rosuvastatín súbežne s inou liečbou nepreukázalo zosilnenie účinkov na kostrové svalstvo. Lenže u pacientov, ktorí užívali iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy spolu s derivátmi kyseliny fibrovej vrátane gemfibrozilu, s cyklosporínom, kyselinou nikotínovou, azolovými antimykotikami, inhibítormi proteáz a makrolidovými antibiotikami sa pozoroval zvýšený výskyt myozitídy a myopatie. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, ak sa podáva súbežne s niektorými inhibítormi HMG-CoA-reduktázy. Preto kombinácia lieku rosuvastatín a gemfibrozilu sa neodporúča. Prínos ďalšej úpravy hladín lipidov súbežným podávaním rosuvastatínu s fibrátmi alebo niacínom má prevýšiť potenciálne riziká takýchto kombinácií. Užívanie rosuvastatínu v dávke 40 mg súbežne s fibrátmi je kontraindikované (pozri časti 4.5 a 4.8).

Rosuvastatín sa nesmie podávať súbežne so systémovými formami kyseliny fusidovej ani v priebehu 7 dní po skončení liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých sa považuje použitie systémovej kyseliny fusidovej za nevyhnutné, sa má liečba statínmi vysadiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou. U pacientov liečených kyselinou fusidovou v kombinácii so statínmi bola hlásená rabdomyolýza (vrátane niektorých fatálnych prípadov) (pozri časť 4.5). Pacientov treba upozorniť, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia príznaky svalovej slabosti, bolesť alebo citlivosť. Liečba statínmi sa môže opätovne nasadiť sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej. Za výnimočných okolností, ak je potrebné dlhodobé systémové podávanie kyseliny fusidovej, napr. na liečbu závažných infekcií, nutnosť súčasného podávania rosuvastatínu a kyseliny fusidovej sa má zvážiť len v individuálnom prípade a pod prísny lekársky dohľadom.

Rosuvastatín sa nemá podávať pacientom s akútnym závažným ochorením naznačujúcim myopatiu alebo s predispozíciou na vznik obličkovej nedostatočnosti v dôsledku rabdomyolýzy (napr. sepsa,

hypotenzia, veľké chirurgické zákroky, trauma, závažné metabolické, endokrinné a elektrolytové poruchy alebo nekontrolované kŕče).

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Pri liečbe rosuvastatínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní tohto lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch závažných kožných reakcií a majú byť dôkladne sledovaní. Ak sa objavia prejavy a príznaky pripomínajúce tieto reakcie, liečba Provacorom sa má okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

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

Vplyv na pečeň

Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, aj pri podávaní rosuvastatínu je potrebné venovať zvýšenú pozornosť pacientom, ktorí konzumujú nadmerné množstvá alkoholu a/alebo majú v anamnéze ochorenie pečene.

Pred začiatkom a 3 mesiace po začatí liečby sa odporúča vykonať funkčné testy pečene. Liečba sa má prerušiť alebo dávkovanie znížiť, ak hladina sérových transamináz je 3-krát vyššia ako horná hranica normálnych hodnôt. Výskyt hlásení závažných hepatálnych nežiaducich účinkov (najmä zvýšenie hepatálnych transamináz) je pri postmarketingovom užívaní vyšší pri dávke 40 mg.

U pacientov so sekundárnou hypercholesterolémiou spôsobenou hypotyreoidizmom alebo nefrotickým syndrómom je potrebné vyliečiť základné ochorenie pred začatím liečby rosuvastatínom.

Rasa

Farmakokinetické štúdie preukázali zvýšenú expozíciu u pacientov ázijského pôvodu v porovnaní s belochmi, resp. kaukazskou rasou (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Inhibítory proteázy

Zvýšenie systémovej expozície rosuvastatínu bolo pozorované u pacientov užívajúcich rosuvastatín súbežne s rôznymi inhibítormi proteázy v kombinácii s ritonavírom. Má sa zvážiť prínos znižovania hladiny lipidov užívaním rosuvastatínu u pacientov s HIV liečených inhibítormi proteázy aj možnosť zvýšenia koncentrácie rosuvastatínu v plazme pri začatí liečby a pri titrácii dávky rosuvastatínu u pacientov liečených inhibítormi proteázy. Súbežné užívanie s niektorými inhibítormi proteázy sa neodporúča, kým sa neupraví dávka rosuvastatínu (pozri časti 4.2 a 4.5).

Laktózová intolerancia

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

Intersticiálne ochorenie pľúc

Výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc sa vyskytli pri užití niektorých statínov, obzvlášť počas dlhodobej liečby (pozri časť 4.8). Existujúce príznaky môžu zahŕňať dyspnoe, neproduktívny kašeľ a celkové zhoršenie zdravotného stavu (únava, strata telesnej hmotnosti a horúčka). Ak je podozrenie, že pacient má rozvinuté intersticiálne ochorenie pľúc, liečba statínmi sa má ukončiť.

Diabetes mellitus

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

V štúdiu JUPITER bola hlásená celková frekvencia diabetu mellitus 2,8 % u rosuvastatínu a 2,3 % u placeba, väčšinou u pacientov s glykémiou nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l.

Pediatrická populácia

Hodnotenie lineárneho rastu (výška), hmotnosti (body mass index, BMI) a sekundárnych znakov pohlavného dozrievania podľa Tannera je u pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov užívajúcich rosuvastatín obmedzené na dvojročné obdobie. Po dvoch rokoch liečby v rámci štúdie sa nezistil žiadny vplyv na rast, hmotnosť, BMI alebo sexuálne dozrievanie (pozri časť 5.1).

V klinických štúdiách u detí a dospelých užívajúcich rosuvastatín počas 52 týždňov sa pozorovali zvýšené CK > 10-krát ULN a svalové symptómy po cvičení alebo zvýšenej fyzickej aktivite častejšie v porovnaní s pozorovaním v klinických štúdiách u dospelých (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv súbežne podávaných liekov na rosuvastatín

Inhibítory transportných proteínov: Rosuvastatín je substrátom pre určité transportné proteíny, vrátane transportéra hepatálneho vychytávania OATP1B1 a efluxného transportéra BCRP. Súbežné podávanie rosuvastatínu s liekmi, ktoré sú inhibítormi týchto transportných proteínov, môže viesť k zvýšeniu koncentrácie rosuvastatínu v plazme a k zvýšeniu rizika myopatie (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5 tabuľka 1).

Cyklosporín: Počas súbežného podávania rosuvastatínu a cyklosporínu sa pozorovalo, že hodnoty AUC rosuvastatínu boli v priemere 7-násobne vyššie v porovnaní s hladinami pozorovanými u zdravých dobrovoľníkov (pozri tabuľku 1). Rosuvastatín je kontraindikovaný u pacientov súbežne užívajúcich cyklosporín (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie s cyklosporínom nemalo vplyv na koncentrácie cyklosporínu v plazme.

Inhibítory proteázy: Hoci presný mechanizmus interakcie nie je známy, súbežné užívanie inhibítorov proteázy môže výrazne zvýšiť expozíciu rosuvastatínu (pozri tabuľku 1). Napríklad, súbežné podávanie 10 mg rosuvastatínu a kombinovaného lieku pozostávajúceho z dvoch inhibítorov proteázy (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) zdravým dobrovoľníkom v rámci farmakokinetického skúšania bolo spojené s približne trojnásobným a sedemnásobným zvýšením AUC a C_{max} rosuvastatínu v uvedenom poradí. Môže sa zväziť súbežné užívanie rosuvastatínu a niektorých kombinácií inhibítorov proteázy po starostlivom zvážení úprav dávok rosuvastatínu na základe očakávaného zvýšenia expozície rosuvastatínu (pozri časti 4.2 a 4.4 a 4.5 tabuľka 1).

Gemfibrozil a iné hypolipidemiká: Súbežné podávanie rosuvastatínu a gemfibrozilu viedlo k dvojnásobnému vzostupu C_{max} a AUC rosuvastatínu (pozri časť 4.4).

Na základe údajov zo špecifických interakčných štúdií sa nepredpokladajú žiadne farmakokineticky relevantné interakcie s fenofibrátom, farmakodynamické interakcie sa však vyskytnúť môžu. Gemfibrozil, fenofibrát, iné fibráty a niacín (kyselina nikotínová) v dávkach znižujúcich lipidy (≥ 1 g/deň) zvyšujú riziko myopatie, ak sa podávajú súbežne s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy – pravdepodobne preto, že môžu spôsobiť myopatiu aj pri samostatnom podaní. Súbežné podávanie dávky 40 mg s fibrátmi je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4). U týchto pacientov sa má liečba tiež začať dávkou 5 mg.

Ezetimib: Súbežné užívanie rosuvastatínu 10 mg a ezetimibu 10 mg u pacientov s hypercholesterolémiou malo za následok 1,2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu (tabuľka 1). Farmakodynamické interakcie medzi rosuvastatínom a ezetimibom, čo sa týka nežiaducich účinkov, sa nedajú vylúčiť (pozri časť 4.4).

Antacidá: Súbežné podávanie rosuvastatínu a suspenzie antacid obsahujúcej hydroxid hlinitý a horečnatý viedlo k poklesu plazmatických koncentrácií rosuvastatínu približne o 50 %. Tento účinok

sa však zmiernil, ak sa antacidum podalo 2 hodiny po podaní rosuvastatínu. Klinický význam tejto interakcie sa neskúmal.

Erytromycín: Súbežné podávanie rosuvastatínu a erytromycínu viedlo k 20 % poklesu AUC a k 30 % zníženiu hodnoty C_{max} rosuvastatínu. Príčinou tejto interakcie môže byť zvýšenie motility čreva vyvolané erytromycínom.

Tikagrelor: Tikagrelor môže ovplyvniť vylučovanie rosuvastatínu obličkami, a tým zvýšiť riziko kumulácie rosuvastatínu. Aj keď presný mechanizmus nie je známy, v niektorých prípadoch súbežné podávanie tikagreloru a rosuvastatínu viedlo k zníženej funkcii obličiek, zvýšeniu hladiny kreatínfosfokinázy a rabdomyolýze.

Izoenzýmy cytochrómu P450: Výsledky skúšaní *in vitro* a *in vivo* ukázali, že rosuvastatín nie je inhibítorom ani induktorom izoenzýmov cytochrómu P450. Navyše, rosuvastatín je slabým substrátom pre tieto izoenzýmy. Liekové interakcie v súvislosti s metabolizmom sprostredkovaným cytochrómom P450 sa preto neočakávajú. Medzi rosuvastatínom a flukonazolom (inhibítor CYP2C9 a CYP3A4), alebo ketokonazolom (inhibítor CYP2A6 a CYP3A4) sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné interakcie.

Interakcie vyžadujúce úpravy dávky rosuvastatínu (pozri tiež tabuľku 1): Ak je nevyhnutné užívať rosuvastatín súbežne s inými liekmi, o ktorých je známe, že zvyšujú expozíciu rosuvastatínu, je potrebné upraviť dávku rosuvastatínu. Ak je očakávané zvýšenie expozície (AUC) dvojnásobné alebo vyššie, má sa začať s 5 mg dávkou rosuvastatínu denne. Maximálna denná dávka rosuvastatínu má byť upravená tak, aby očakávaná expozícia rosuvastatínu nepresahovala dávku 40 mg rosuvastatínu denne užívaného bez interakcií s liekmi, napríklad 20 mg dávka rosuvastatínu s gemfibrozilom (1,9-násobné zvýšenie) a 10 mg dávka rosuvastatínu s kombináciou atazanavir/ritonavir (3,1-násobné zvýšenie).

V prípade, že liek zvyšuje AUC rosuvastatínu o menej ako 2-násobne, nie je nutné znižovať začiatočnú dávku, je však potrebné postupovať opatrne, ak sa dávka rosuvastatínu zvýši na viac ako 20 mg.

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

2-násobné alebo väčšie ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu		
Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) jedenkrát denne počas 15 dní	10 mg, jednorazová dávka	7,4-násobne ↑
cyklosporín 75 mg BID až 200 mg BID, 6 mesiacov	10 mg OD, 10 dní	7,1-násobne ↑
darolutamid 600 mg BID, 5 dní	5 mg, jednorazová dávka	5,2-násobne ↑
regorafenib 160 mg, OD, 14 dní	5 mg, jednorazová dávka	3,8-násobne ↑
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dní	10 mg, jednotlivá dávka	3,1-násobne ↑
velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jednorazová dávka	2,7-násobne ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dní	5 mg, jednorazová dávka	2,6-násobne ↑
teriflunomid	nie je k dispozícii	2,5-násobne ↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dní	10 mg, jednorazová dávka	2,3-násobne ↑
glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg, OD, 7 dní	5 mg OD, 7 dní	2,2-násobne ↑

lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dní	20 mg OD, 7 dní	2,1-násobne↑
kapmatinib 400 mg BID	10 mg, jednorazová dávka	2,1-násobne↑
klopidogrel 300 mg nárazovo, po ktorom nasleduje 75 mg o 24 hodín	20 mg, jednorazová dávka	2-násobne↑
fostamatinib 100 mg dvakrát denne	20 mg, jednorazová dávka	2,0-násobne↑
Menej ako dvojnásobné zvýšenie AUC rosuvastatínu		
Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
febuxostát 120 mg OD	10 mg, jednorazová dávka	1,9-násobne↑
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	1,9-násobne↑
eltrombopag 75 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,6-násobne↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dní	10 mg OD, 7 dní	1,5-násobne↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,4-násobne↑
dronedarón 400 mg BID	nie je k dispozícii	1,4-násobne↑
itakonazol 200 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorazová dávka	**1,4-násobne↑
ezetimib 10 mg OD, 14 dní	10 mg OD, 14 dní	**1,2-násobne↑
Zníženie AUC rosuvastatínu		
Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
erytromycín 500 mg QID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	20 % ↓
baikalín 50 mg TID, 14 dní	20 mg, jednorazová dávka	47 % ↓
<p>* Údaje uvádzané ako x-násobná zmena predstavujú jednoduchý pomer medzi súbežným podávaním a podávaním rosuvastatínu samotného. Údaje uvedené ako percentuálna zmena predstavujú percentuálny rozdiel v porovnaní s rosuvastatínom samotným.</p> <p>Zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“.</p> <p>** Uskutočnilo sa niekoľko interakčných štúdií s rôznymi dávkami rosuvastatínu, tabuľka ukazuje najvýznamnejšie pomery.</p> <p>AUC = area under curve – plocha pod krivkou; OD = raz denne; BID = dvakrát denne; TID = trikrát denne; QID = štyrikrát denne</p>		

Nasledujúce lieky/kombinácie nemali klinicky významný vplyv na pomer AUC rosuvastatínu pri súbežnom podávaní:

aleglitazar 0,3 mg podávaný 7 dní; fenofibrát 67 mg podávaný TID 7 dní; flukonazol 200 mg podávaný OD 11 dní; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg podávaný BID 8 dní; ketokonazol 200 mg podávaný BID 7 dní; rifampicín 450 mg podávaný OD 7 dní; silymarín 140 mg podávaný TID 5 dní.

Vplyv rosuvastatínu na súbežne podávané lieky

Antagonisty vitamínu K: Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, môže začatie liečby alebo zvyšovanie dávky rosuvastatínu u pacientov súbežne liečených antagonistami vitamínu K (napr. warfarín alebo iné kumarínové antikoagulantia) viesť k zvýšeniu medzinárodného normalizovaného pomeru (International Normalised Ratio, INR). Prerušenie podávania alebo zníženie dávky rosuvastatínu môže viesť k zníženiu INR. Za takýchto okolností je vhodné kontrolovať INR.

Perorálne kontraceptíva/substitučná hormonálna liečba (hormone replacement therapy, HRT): Súbežné podávanie rosuvastatínu a perorálnych kontraceptív viedlo k vzostupu AUC etinylestradiolu

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

Iné lieky a rosuvastatín:

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

Kyselina fusidová: Interakčné štúdie s rosuvastatínom a kyselinou fusidovou sa neuskutočnili. Riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy sa môže zvýšiť pri súbežnom podávaní systémovej kyseliny fusidovej so statínmi. Mechanizmus tejto interakcie (či už farmakodynamické alebo farmakokinetické, alebo obidvoch) nie je zatiaľ známy. U pacientov liečených touto kombináciou sa zaznamenala rabdomyolýza (vrátane niektorých fatálnych prípadov).

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Rosuvastatín je kontraindikovaný u žien počas gravidity a dojčenia.

Gravidita

Ženy vo fertilnom veku musia používať počas liečby účinnú antikoncepciu.

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

Dojčenie

U potkanov sa rosuvastatín vylučuje do mlieka. O vylučovaní do ľudského mlieka nie sú žiadne údaje (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Na základe farmakodynamických vlastností rosuvastatínu nie je pravdepodobné, že bude ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že počas liečby sa môže objaviť závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie pozorované v súvislosti s podávaním rosuvastatínu sú spravidla mierne a prechodné. V kontrolovaných klinických skúšaní menej ako 4 % pacientov liečených rosuvastatínom ukončilo účasť v štúdií kvôli nežiaducim reakciám.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

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

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií je usporiadaná podľa nasledovnej konvencie:

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

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

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>			trombocytopénia		
<i>Poruchy imunitného systému</i>			hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému		
<i>Poruchy endokrinného systému</i>	diabetes mellitus ¹				
<i>Psychické poruchy</i>					depresia
<i>Poruchy nervového systému</i>	bolesť hlavy, závrat			polyneuropatia, strata pamäti	periférna neuropatia, poruchy spánku (vrátane nespavosti a nočných môr), myasténia gravis
<i>Poruchy oka</i>					očná myasténia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>					kašeľ, dýchavičnosť
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	zápcha, nauzea, bolesť brucha		pankreatitída		hnačka
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>			zvýšenie hepatálnych transamináz	žltacka, hepatitída	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		pruritus, vyrážka, žihľavka			Stevensov-Johnsonov syndróm, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	myalgia		myopatia (vrátane myozitídy), rabdomyolýza, lupusu podobný syndróm, ruptúra svalu	artralgia	poruchy šliach, niekedy komplikované ruptúrou, imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>				hematúria	
<i>Poruchy</i>				gynekomastia	

<i>reprodukčného systému a prsníkov</i>					
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	asténia				edém
¹ Frekvencia závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m ² , zvýšená hladina triglyceridov, hypertenzia v anamnéze).					

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

Vplyv na obličky: U pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pri vyšetrení moču, vykonanom pomocou diagnostických prúžkov, zistila proteinúria väčšinou tubulárneho pôvodu. Zmena z negatívneho alebo stopového nálezu bielkoviny v moči na ++ alebo viac v určitom časovom úseku liečby sa pozorovala pri podávaní rosuvastatínu 10 a 20 mg u menej ako 1 % prípadov, pri podávaní rosuvastatínu 40 mg približne u 3 %. Pri podávaní 20 mg rosuvastatínu sa zistilo malé zvýšenie proteinúrie (z negatívneho alebo stopového nálezu na +). Počas ďalšej liečby došlo vo väčšine prípadov k spontánnemu zníženiu, resp. k vymiznutiu proteinúrie. Zhodnotenie údajov z klinických skúšaní a užívania po uvedení lieku na trh doteraz neidentifikovalo príčinnú súvislosť medzi proteinúriou a akútnym alebo progresívnym ochorením obličiek.

U pacientov liečených rosuvastatínom sa pozoroval výskyt hematúrie a údaje z klinických skúšaní preukázali, že jej výskyt je nízky.

Vplyv na kostrové svalstvo: U pacientov užívajúcich rosuvastatín v akýchkoľvek dávkach, najmä v dávkach vyšších ako 20 mg, boli hlásené účinky na kostrové svalstvo, akými sú napr. myalgia, myopatia (vrátane myozitídy) a v zriedkavých prípadoch rabdomyolýza.

U pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pozoroval dávkovo závislý vzostup koncentrácie kreatínkinázy; vo väčšine prípadov bolo toto zvýšenie mierne, asymptomatické a prechodné. Ak sa hladiny CK zvýšia (> 5 -krát ULN), liečba sa má prerušiť (pozri časť 4.4).

Vplyv na pečeň: Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy u malého počtu pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pozoroval dávkovo závislý vzostup transamináz; vo väčšine prípadov bolo toto zvýšenie mierne, asymptomatické a prechodné.

Po podaní niektorých statínov sa vyskytli nasledujúce nežiaduce udalosti:

Sexuálna dysfunkcia.

Výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, a to najmä počas dlhodobej liečby (pozri časť 4.4).

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

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadna špecifická liečba predávkovania. Ak dôjde k predávkovaniu, liečba je symptomatická a podľa potreby sa majú vykonať podporné opatrenia. Je potrebné sledovať funkcie pečene a hladiny kreatínkinázy. Hemodialýza pravdepodobne nemá prospešný účinok.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypolipidemiká, inhibítory HMG-CoA-reduktázy, ATC kód: C10AA07

Mechanizmus účinku

Rosuvastatín je selektívny a kompetitívny inhibítor HMG-CoA-reduktázy, rýchlosť limitujúceho enzýmu, ktorý konvertuje 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzým A na mevalonát, prekursor cholesterolu. Primárnym miestom účinku rosuvastatínu je pečeň, cieľový orgán pre znižovanie hladiny cholesterolu.

Rosuvastatín zvyšuje počet LDL receptorov v pečeni na povrchu buniek, čím sa potencuje vychytávanie a katabolizmus LDL a inhibuje sa syntéza VLDL v pečeni, následkom čoho sa znižuje celkový počet častíc VLDL a LDL.

Farmakodynamické účinky

Rosuvastatín znižuje zvýšenú koncentráciu LDL-cholesterolu, koncentráciu celkového cholesterolu, triglyceridov a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Znižuje tiež hladiny ApoB, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (pozri tabuľku 3). Rosuvastatín tiež znižuje vzájomný pomer LDL-C/HDL-C, celkového C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C a pomer ApoB/ApoA-I.

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

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Kumulované údaje z fázy III klinického skúšania ukázali, že rosuvastatín bol účinný v liečbe väčšiny pacientov s hypercholesterolémiou typu IIa a IIb (priemerné východiskové hodnoty LDL-C okolo 4,8 mmol/l) podľa prijatých smerníc Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (European Atherosclerosis Society, EAS; 1998). Približne 80 % pacientov užívajúcich rosuvastatín 10 mg dosiahlo cieľové hodnoty LDL-C (< 3 mmol/l), odporúčané smernicami EAS.

V rozsiahlej štúdií s pacientmi s heterozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie sa rosuvastatín podával 435 osobám v dávkach od 20 mg do 80 mg v rámci titrovania vhodnej sily lieku. Vo všetkých dávkach vykazoval rosuvastatín priaznivý účinok na parametre lipidov a dosahovanie cieľov liečby. Po titracii na dennú dávku 40 mg (12 týždňov liečby) sa hladina LDL-C znížila o 53 %. 33 % pacientov dosiahlo cieľové hodnoty pre hladinu LDL-C (< 3 mmol/l) stanovené v smerniciach EAS.

V rámci titrovania vhodnej sily lieku v otvorenej štúdií sa hodnotila odpoveď 42 pacientov (vrátane 8 pediatrických pacientov) s homozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie na rosuvastatín 20 – 40 mg. V celkovej populácii sa dosiahlo priemerné zníženie hladín LDL-C o 22 %.

V klinických skúšaníach, do ktorých bol zaradený obmedzený počet pacientov, sa preukázalo, že rosuvastatín má v kombinácii s fenofibrátom aditívny účinok na znižovanie hladiny triglyceridov a v kombinácii s niacínom na zvyšovanie hladiny HDL-C (pozri časť 4.4).

V multicentrickom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (METEOR) bolo 984 pacientov vo veku od 45 do 70 rokov s nízkym rizikom ICHS (definovanom ako Framinghamské riziko < 10 % počas viac ako 10 rokov), s priemernou hodnotou LDL-cholesterolu 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), ale so subklinickou aterosklerózou (zistenou pomocou CIMT – Carotid Intima Media Thickness) randomizovaných na liečbu buď rosuvastatínom 40 mg jedenkrát denne alebo placebom počas 2 rokov. Rosuvastatín v porovnaní s placebom signifikantne spomalil progresiu aterosklerotického procesu zisteného pomocou CIMT na 12 miestach karotídy, a to o -0,0145 mm/rok [95 % CI -0,0196 až -0,0093; $p < 0,0001$]. Zmena z východiskovej hodnoty u skupiny pacientov liečených rosuvastatínom bola -0,0014 mm/rok [-0,12 %/rok (nesignifikantné)] v porovnaní s progresiou [+0,0131 mm/rok (1,12 %/rok ($p < 0,0001$)] u pacientov užívajúcich placebo. Zatiaľ sa nepreukázala priama súvislosť medzi znížením CIMT a redukcíou rizika výskytu kardiovaskulárnych udalostí. Populácia pacientov, ktorá sa zúčastnila klinického skúšania METEOR, je z hľadiska koronárneho ochorenia srdca nízko riziková a nepredstavuje cieľovú populáciu pre liečbu rosuvastatínom v dávke 40 mg. Rosuvastatín v dávke 40 mg sa má podávať len pacientom s ťažkou hypercholesterolémiou s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (pozri časť 4.2).

Zdôvodnenie použitia statínov v primárnej prevencii: Intervenčná štúdia s rosuvastatínom (JUPITER štúdia) posudzovala vplyv rosuvastatínu na výskyt závažných aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení u 17 802 mužov (≥ 50 rokov) a žien (≥ 60 rokov).

Účastníci štúdie boli náhodne rozdelení do skupiny s placebom ($n = 8 901$) alebo rosuvastatínom 20 mg jedenkrát denne ($n = 8 901$) a boli sledovaní počas jej trvania priemerne 2 roky.

Koncentrácia LDL-cholesterolu sa znížila o 45 % ($p < 0,001$) v rosuvastatínovej skupine v porovnaní so skupinou s placebom.

V post-hoc analýze vysoko rizikovej podskupiny subjektov s východiskovým Framinghamským rizikovým skóre > 20 % (1 558 osôb) došlo k významnému zníženiu kombinovaného koncového bodu kardiovaskulárnej smrti, mŕtvice a infarktu myokardu ($p = 0,028$) pri liečbe rosuvastatínom oproti placebo. Absolútne zníženie rizika bolo v pomere 8,8 prípadov na 1000 pacientorokov. Celková mortalita sa v tejto vysoko rizikovej skupine nezmenila ($p = 0,193$). V post-hoc analýze vysoko rizikovej podskupiny subjektov (celkovo 9 302 osôb) s východiskovým SCORE rizikom ≥ 5 % (extrapolovaným, aby boli zahrnutí pacienti nad 65 rokov) došlo k významnému zníženiu kombinovaného koncového bodu kardiovaskulárnej smrti, mŕtvice a infarktu myokardu ($p = 0,0003$) pri liečbe rosuvastatínom oproti placebo. Absolútne zníženie rizika bolo v pomere 5,1 prípadov na 1 000 pacientorokov. Celková mortalita v tejto vysoko rizikovej skupine sa nezmenila ($p = 0,076$).

V štúdií JUPITER prerušilo z dôvodu nežiaducich účinkov liečbu 6,6 % subjektov liečených rosuvastatínom a 6,2 % subjektov liečených placebom. Najčastejšie nežiaduce účinky, ktoré viedli k prerušeniu liečby boli: myalgia (0,3 % rosuvastatín, 0,2 % placebo), abdominálna bolesť (0,03 % rosuvastatín, 0,02 % placebo) a vyrážka (0,02 % rosuvastatín, 0,03 % placebo). Najčastejšie nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli s vyššou alebo rovnakou frekvenciou ako po podaní placebo, boli uroinfekcie (8,7 % rosuvastatín, 8,6 % placebo), nazofaryngitída (7,6 % rosuvastatín, 7,2 % placebo), bolesť chrbta (7,6 % rosuvastatín, 6,9 % placebo) a myalgia (7,6 % rosuvastatín, 6,6 % placebo).

Pediatrická populácia

V multicentrickej dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej, 12-týždňovej štúdií

(n = 176, z toho 97 chlapcov a 79 dievčat), nasledovanej 40-týždňovou otvorenou titračnou fázou rosuvastatínu (n = 173, z toho 96 chlapcov a 77 dievčat) užívali pacienti vo veku 10 až 17 rokov (Tannerovo štádium II – V, dievčatá, ktoré majú menštruáciu najmenej 1 rok) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou rosuvastatín 5, 10 alebo 20 mg alebo placebo denne počas 12 týždňov a potom užívali všetci rosuvastatín denne počas 40 týždňov. Pri vstupe do štúdie bolo približne 30 % pacientov vo veku 10 až 13 rokov a približne 17 % bolo v Tannerovom štádiu II, 18 % v Tannerovom štádiu III, 40 % v Tannerovom štádiu IV a 25 % bolo v Tannerovom štádiu V.

Po 12-týždňovej štúdií sa LDL-C znížil o 38,3 % s rosuvastatínom 5 mg, o 44,6 % s rosuvastatínom 10 mg a o 50,0 % s rosuvastatínom 20 mg, v porovnaní s 0,7 % znížením u placeba.

Na konci 40-týždňovej otvorenej fázy titrovaním do cieľovej hodnoty a zvyšovaním dávky do maximálne 20 mg jedenkrát denne dosiahlo cieľovú hodnotu LDL-C menej ako 2,8 mmol/l 70 zo 173 pacientov (40,5 %).

Po 52 týždňoch liečby v rámci štúdie sa nezistil vplyv na rast, hmotnosť, BMI alebo sexuálne dozrievanie (pozri časť 4.4). Táto štúdia (n = 176) nebola vhodná pre porovnanie zriedkavých nežiaducich účinkov.

Rosuvastatín sa skúmal aj v 2-ročnej, otvorenej štúdií s titrovaním do cieľovej hodnoty u 198 detí s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 6 až 17 rokov (88 chlapcov a 110 dievčat, Tannerovo štádium < II – V). Úvodná dávka pre všetkých pacientov bola 5 mg rosuvastatínu jedenkrát denne. U pacientov vo veku 6 až 9 rokov (n = 64) sa mohla dávka titrovat' až na maximálnu dávku 10 mg jedenkrát denne a u pacientov vo veku 10 až 17 rokov (n = 134) až na maximálnu dávku 20 mg jedenkrát denne.

Po 24 mesiacoch liečby rosuvastatínom bolo priemerné percentuálne zníženie LS od východiskovej hodnoty LDL-C -43 % (východisková hodnota: 236 mg/dl, 24. mesiac: 133 mg/dl). Pre vekovú skupinu 6 až < 10 rokov bolo priemerné percentuálne zníženie LS od východiskovej hodnoty LDL-C -43 % (východisková hodnota: 234 mg/dl, 24. mesiac: 124 mg/dl), pre vekovú skupinu 10 až < 14 rokov -45 % (východisková hodnota: 234 mg/dl, 24. mesiac: 124 mg/dl) a pre vekovú skupinu 14 až < 18 rokov -35 % (východisková hodnota: 241 mg/dl, 24. mesiac: 153 mg/dl).

Rosuvastatín v dávke 5 mg, 10 mg a 20 mg dosahuje tiež štatisticky významné priemerné zmeny od východiskových hodnôt nasledujúcich sekundárnych premenných lipidov a lipoproteínov: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Všetky tieto zmeny smerovali k zlepšeniu odpovedí lipidov a pretrvávali počas 2 rokov.

Žiadny vplyv na rast, hmotnosť, BMI ani sexuálne dozrievanie sa nezistil po 24 mesiacoch liečby (pozri časť 4.4).

Rosuvastatín sa skúmal v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej, skríženej štúdií s dávkou 20 mg jedenkrát denne oproti placebu u 14 detí a dospievajúcich (vo veku 6 až 17 rokov) s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. Štúdia zahŕňala aktívnu, 4-týždňovú, diétnu úvodnú fázu, počas ktorej boli pacienti liečení rosuvastatínom v dávke 10 mg, skríženú fázu, ktorá zahŕňala 6-týždňovú liečbu rosuvastatínom v dávke 20 mg, ktorej predchádzalo resp. po ktorej nasledovalo podávanie placeba počas 6 týždňov a 12-týždňovú udržiavaciu fázu, počas ktorej boli všetci pacienti liečení rosuvastatínom v dávke 20 mg. Pacienti, ktorí vstúpili do štúdie počas liečby ezetimibom alebo aferézou, pokračovali v tejto liečbe aj počas celej štúdie.

Po 6 týždňoch liečby rosuvastatínom v dávke 20 mg u detí a dospievajúcich s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou sa v porovnaní s placebom pozorovalo štatisticky významné ($p = 0,005$) a klinicky významné zníženie LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl alebo 2,2 mmol/l). Po 6 týždňoch liečby rosuvastatínom v dávke 20 mg u detí a dospievajúcich s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou sa v porovnaní s placebom pozorovali štatisticky významné poklesy

Celkového-C (20,1 %, p = 0,003), nonHDL-C (22,9 %, p = 0,003) a ApoB (17,1 %, p = 0,024). Poklesy sa pozorovali aj pri TG, LDL-C/HDL-C, Celkovom-C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C a ApoB/ApoA-1 po 6 týždňoch liečby rosuvastatínom v dávke 20 mg u detí a dospelých v porovnaní s placebom. Zníženie LDL-C po 6 týždňoch liečby rosuvastatínom v dávke 20 mg po 6 týždňoch podávania placebo sa udržalo po dobu 12 týždňov pokračujúcej liečby u detí a dospelých s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. U jedného pacienta došlo po 6 týždňoch liečby 40 mg po titracii k ďalšiemu zníženiu LDL-C (8,0%), celkového C (6,7%) a non-HDL-C (7,4%).

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

V rámci titrovania vhodnej sily lieku v otvorenej štúdiu u 7 detských a dospelých pacientov (vo veku 8 až 17 rokov) s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (pozri vyššie) percentuálne zníženie LDL-C (21,0 %), Celkového-C (19,2 %) a non-HDL-C (21,0 %) od východiskovej hodnoty po 6 týždňoch liečby rosuvastatínom v dávke 20 mg sa zhodovalo so znížením pozorovaným vo vyššie uvedenej štúdiu u detí a dospelých s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s rosuvastatínom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie, primárnej kombinovanej (zmiešanej) dyslipidémie a v prevencii kardiovaskulárnych príhod (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia: Maximálne koncentrácie rosuvastatínu v plazme sa dosahujú približne 5 hodín po perorálnom podaní. Absolútna biologická dostupnosť je približne 20 %.

Distribúcia: Rosuvastatín sa extenzívne vychytáva v pečeni, ktorá je primárnym miestom syntézy cholesterolu a klírensu LDL-C. Distribučný objem rosuvastatínu je približne 134 l. Približne 90 % rosuvastatínu sa viaže na bielkoviny plazmy, hlavne na albumín.

Biotransformácia: Rosuvastatín sa čiastočne metabolizuje (približne 10 %). Metabolické štúdie *in vitro* s použitím ľudských hepatocytov indikujú, že rosuvastatín je slabým substrátom pre metabolizmus sprostredkovaný cytochrómom P450. CYP2C9 bol hlavným izoenzýmom, v menšej miere 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavnými identifikovanými metabolitmi sú N-desmetylm metabolit a laktónový metabolit. N-desmetylm metabolit je približne o 50 % menej účinný ako rosuvastatín, kým laktónová forma sa považuje za klinicky neúčinnú. Rosuvastatín je zodpovedný za viac ako 90 % inhibície aktivity HMG-CoA-reduktázy v cirkulácii.

Eliminácia: Približne 90 % rosuvastatínu sa vylúči v nezmenenej forme stolicou (vo forme absorbovaného a neabsorbovaného liečiva) a zvyšok močom. Približne 5 % sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Polčas eliminácie z plazmy je približne 19 hodín. Polčas eliminácie sa so zvyšujúcou dávkou nezvyšuje. Geometrický priemer hodnoty plazmatického klírensu je približne 50 l/hod (koeficient zmeny 21,7 %). Podobne ako u iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy, do hepatálnej absorpcie rosuvastatínu je zapojený membránový prenášač OATP-C. Tento prenášač je dôležitý pre elimináciu rosuvastatínu pečeňou.

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

Osobitné skupiny pacientov:

Vek a pohlavie: Farmakokinetika rosuvastatínu nie je u dospelých klinicky relevantne ovplyvnená vekom ani pohlavím. Expozícia u detí a dospelých s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou sa zdá byť porovnateľná alebo nižšia ako u dospelých pacientov s dyslipidémiou (pozri „Pediatrická populácia“ nižšie).

Rasa: Farmakokinetické štúdie preukázali približne dvojnásobné zvýšenie strednej hodnoty AUC a C_{max} u pacientov ázijského pôvodu (Japonci, Číňania, Filipínci, Vietnamci a Kórejci) v porovnaní s belochmi (kaukazská rasa). U Indov sa vyskytla približne 1,3-násobná elevácia strednej hodnoty AUC a C_{max} . Populačná farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike medzi belochmi (kaukazská rasa) a černochochmi.

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

Porucha funkcie pečene: V štúdií, ktorej sa zúčastnili pacienti s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene, sa nedokázala zvýšená expozícia rosuvastatínu u pacientov s Childovým-Pughovým skóre 7 alebo nižším. U dvoch pacientov s Childovým-Pughovým skóre 8 a 9 sa však zistilo najmenej dvojnásobné zvýšenie systémovej expozície v porovnaní s pacientmi s nižším Childovým-Pughovým skóre. U pacientov s Childovým-Pughovým skóre vyšším ako 9 nie sú žiadne skúsenosti.

Genetický polymorfizmus: Dispozícia inhibítorov HMG-CoA-reduktázy, vrátane rosuvastatínu, zahŕňa OATP1B1 a BCRP transportné proteíny. U pacientov s genetickými polymorfizmami SLCO1B1 (OATP1B1) a/alebo ABCG2 (BCRP) existuje riziko zvýšenia expozície rosuvastatínu. Jednotlivé polymorfizmy SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA sú spojené s vyššou expozíciou rosuvastatínu (AUC) v porovnaní s genotypmi SLCO1B1 c.521TT alebo ABCG2 c.421CC. Tento špecifický genotyp nie je stanovený v klinickej praxi, avšak u pacientov, u ktorých je známe, že majú tieto typy polymorfizmov, sa odporúča nižšia denná dávka rosuvastatínu.

Pediatrická populácia: Dve farmakokinetické štúdie s rosuvastatínom (podávaným vo forme tabliet) u pediatrických pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 10 až 17 alebo 6 až 17 rokov (celkom 214 pacientov) preukázali, že expozícia u pediatrických pacientov sa zdá byť porovnateľná alebo nižšia ako u dospelých pacientov. Expozícia rosuvastatínu bola predvídateľná s ohľadom na dávku a čas po dobu 2 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Špecifické testy na účinky hERG neboli skúšané. Nežiaduce reakcie sa nepozorovali v klinických skúšaníach, ale zistili sa u zvierat pri hladinách expozície podobnej klinickej expozícii nasledovne: v skúšaníach toxicity po opakovanom podávaní sa pozorovali histopatologické zmeny pečene pravdepodobne vzhľadom na farmakologický účinok rosuvastatínu u myši, potkanov a s nižším rozsahom účinkov na močový mechúr u psov, avšak nie u opíc. Okrem toho sa pozorovala testikulárna toxicita u opíc a psov pri vyšších dávkach. Reprodukčná toxicita evidentná u potkanov, zníženie počtu vrhov, zníženie hmotnosti mláďat vo vrhu a ich prežitia sa pozorovala pri dávkach toxických pre matku, kde systémovej expozícia bola niekoľkokrát vyššia ako hodnota terapeutической expozície.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza (E460)

krospovidón (typ B)

predželatinovaný škrob (kukuričný)

meglumín
manitol (E421)
stearát horečnatý (E572)

Obal tablety:

OPADRY II 32K580000 Biela obsahujúca:

HPMC 2910/hypromelóza
monohydrát laktózy
oxid titaničitý (E171)
triacetín

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/Al blister, kartónová škatuľka.

HDPE obal s plastovým uzáverom odolným proti otvoreniu deťmi s indukčnou tesniacou vložkou a vreckom so silikagélovým vysúšadlom (1 g), kartónová škatuľka.

Blister: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 tabliet.

HDPE obal: 90 tabliet (5 mg, 10 mg, 20 mg), 30 tabliet (40 mg).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novatin Limited
230, Second Floor
Eucharistic Congress Road
Mosta, MST 9039
Malta

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Provacor 5 mg: 31/0369/19-S
Provacor 10 mg: 31/0370/19-S
Provacor 20 mg: 31/0371/19-S
Provacor 40 mg: 31/0372/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. novembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023