

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zahron 40 mg  
potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje rosuvastatinum 40 mg ve formě rosuvastatinum calcicum.  
Jedna potahovaná tableta obsahuje 234,445 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Žluté kulaté bikonvexní potahované tablety, s vyraženým "40" na jedné straně a "15" na druhé straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba primární hypercholesterolemie (typ IIa) nebo smíšené dyslipidémie (typ IIb) jako doplněk k dietním opatřením v případech, kdy odpověď na samotnou dietu a nefarmakologickou léčbu (např. cvičení, redukce tělesné hmotnosti) není uspokojivá.

Léčba homozygotní familiární hypercholesterolemie jako doplněk diety nebo jiné hypolipidemické léčby (např. LDL aferézy), nebo samostatně, pokud se tyto nedoporučují.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

Doporučená počáteční dávka je 5 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 budoucího rizika kardiovaskulárních chorob, stejně jako na základě rizika možných nežádoucích účinků (viz níže). V případě potřeby je možné dávku po 4 týdnech podávání zvýšit na další dávkovací hladinu (viz bod 5.1).

Vzhledem k množícím se hlášením nežádoucích účinků s dávkou 40 mg ve srovnání s nižšími dávkami (viz bod 4.8), titrace dávky na maximální dávku 40 mg přichází v úvahu pouze u pacientů s těžkou hypercholesterolemií s vysokým kardiovaskulárním rizikem (zejména familiární hypercholesterolemií), u kterých nebylo při podávání dávky 20 mg po dobu dalších 4 týdnů 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 40 mg. Přípravek Zahron lze podávat kdykoliv v průběhu dne, s jídlem nebo mezi jídly.

#### **Podávání dětem:**

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena. Zkušenosti s podáváním rosuvastatinu dětem jsou omezeny na malý počet dětí (ve věku nad 8 let). V současnosti se proto nedoporučuje přípravek Zahron podávat dětem.

#### **Starší pacienti:**

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

#### **Dávkování u pacientů s renální insuficiencí:**

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

#### **Dávkování u pacientů s poruchou funkce jater:**

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

#### **Rasa**

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

#### **Dávkování u pacientů s predispozicí k myopatii**

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

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Zahron je kontraindikován u pacientů:

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

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

- se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min)
- s hypofunkcí štítné žlázy
- s osobní nebo rodinnou anamnézou dědičných muskulárních poruch
- s předcházející anamnézou muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy nebo fibrátů
- nadměrně požívajících alkohol

- se stavy, při kterých může dojít ke zvýšení plazmatických hladin
- asijského původu
- souběžně užívajících fibráty (viz bod 4.4, 4.5 a 5.2).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Účinky na ledviny:

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

##### Účinky na kosterní sval:

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

##### Stanovení kreatinkinázy:

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

##### Před léčbou:

Přípravek Zahron, podobně jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, je třeba předepisovat s opatrností pacientům s predispozicí k myopatii/rhabdomyolýze, např. s:

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

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

##### V průběhu léčby:

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

U asymptomatických pacientů není potřeba pravidelně sledovat hodnoty CK.

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

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

#### **Účinky na játra:**

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

U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypothyreoidismem nebo nefrotickým syndromem, je třeba vyléčit základní onemocnění před zahájením léčby přípravkem Zahron.

#### **Rasa:**

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

#### **Inhibitory proteáz:**

Souběžné užívání přípravku s inhibitory proteáz se nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### **Intersticiální plicní onemocnění:**

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

#### **Intolerance laktosy:**

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, hereditární laktasovou deficiencí nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento léčivý přípravek neměli užívat.

### **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### **Cyklosporin:**

Souběžné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu vedlo k sedminásobnému zvýšení plazmatických koncentrací rosuvastatinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz bod 4.3). Současné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu nemělo vliv na plazmatické koncentrace cyklosporinu.

**Antagonisté vitamínu K:**

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

**Gemfibrozil a další přípravky na snížení lipidů:**

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

Na základě údajů získaných z interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná farmakokinetická interakce s fenofibrátem, avšak mohou nastat farmakodynamické interakce. Gemfibrozil, fenofibrát, další fibráty a dávky niacinu (kyseliny nikotinové), které snižují hladinu lipidů ( $\geq 1\text{g/den}$ ), zvyšují riziko myopatie při podávání souběžně s inhibitorem HMG-CoA reductázy pravděpodobně proto, že mohou vyvolat myopatii, i když se podávají samostatně. Dávka 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:**

Souběžné užívání rosuvastatinu a ezetimibu nevyvolalo žádné změny v  $AUC_{(0-24)}$  a  $C_{(max)}$  u obou léčiv. Farmakodynamické interakce vyjádřené jako nežádoucí účinky však nemohou být vyloučeny (viz bod 4.4).

**Inhibitory proteáz:**

Souběžné užívání rosuvastatinu a inhibitorů proteáz může značně zvýšit expozici rosuvastatinu, i když je mechanismus interakce neznámý. Ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky se souběžné užívání 20 mg rosuvastatinu a kombinovaného přípravku dvou inhibitorů proteáz (400 mg lopinavir/100 mg ritonavir) projevilo zvýšením  $AUC_{(0-24)}$  přibližně dvakrát a  $C_{(max)}$  přibližně pětkrát. U pacientů s HIV, kteří užívají inhibitory proteáz se užívání rosuvastatinu nedoporučuje (viz bod 4.4).

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

**Erythromycin:**

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

**Perorální kontraceptiva/ hormonální substituční léčba (HST):**

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

**Jiná léčiva:**

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

**Enzymy cytochromu P450:**

Výsledky studií *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že rosuvastatin není ani inhibitorem, ani induktorem

isoenzymů cytochromu P450. Kromě toho je rosuvastatin slabým substrátem pro tyto isoenzymy. Mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) nebyly pozorovány žádné interakce. Současné podávání itraconazolu (inhibitor CYP3A4) a rosuvastatinu vedlo k 28% zvýšení AUC rosuvastatinu. Toto zvýšení se nepovažuje za klinicky významné. Lékové interakce v souvislosti s metabolismem zprostředkovaným cytochromem P450 se proto neočekávají.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Zahron je kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení.

Ženy ve fertilním věku musí používat vhodné antikoncepční metody.

Vzhledem k tomu, že cholesterol a jiné látky biosyntézy cholesterolu jsou nenahraditelné pro vývoj plodu, potenciální riziko inhibice HMG-CoA reductázy 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 jeho podávání okamžitě přerušit.

U laboratorních potkanů se rosuvastatin vylučuje do mateřského mléka. Neexistují údaje o vylučování rosuvastatinu do mateřského mléka u lidí (viz bod 4.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

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

Četnost výskytu nežádoucích účinků je vyjádřena následovně:

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

##### **Poruchy imunitního systému:**

Vzácné: reakce přecitlivělosti včetně angioedému

##### **Poruchy nervového systému:**

Časté: bolest hlavy, závrať

##### **Gastrointestinální poruchy:**

Časté: zácpa, nauzea, bolest břicha

Vzácné: pankreatitida

##### **Poruchy kůže a podkožní tkáně:**

Méně časté: pruritus, vyrážka a urtikárie

##### **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:**

Časté: myalgie

Vzácné: myopatie (včetně myositidy), rhabdomyolýza

##### **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:**

Časté: astenie

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy 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 bílkovin na ++ či více křížů v určitém časovém období léčby byla pozorována u méně než 1 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 10 mg a 20 mg, a přibližně u 3 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 40 mg. Při podávání dávky 20 mg byl zjištěn malý vzestup proteinurie (z negativního nálezu, resp. stopového množství na +). V průběhu pokračující léčby došlo ve většině případů k spontánnímu snížení, resp. vymizení proteinurie. Výsledky klinických studií a peregistračního sledování neukázaly příčinnou souvislost mezi proteinurií a akutním nebo progresivním onemocněním ledvin.

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

#### **Účinky na kosterní sval:**

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

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

#### **Účinky na játra:**

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

#### **Poregistrační sledování:**

Během peregistračního sledování rosuvastatinu byly hlášeny následující nežádoucí účinky, které nejsou uvedeny výše:

##### **Gastrointestinální poruchy:**

Není známo: průjem.

##### **Poruchy jater a žlučových cest:**

Vzácné: zvýšené jaterních transamináz.

Velmi vzácné: žloutenka, hepatitida

##### **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:**

Velmi vzácné: bolesti kloubů.

##### **Poruchy nervového systému:**

Velmi vzácné: polyneuropatie, ztráta paměti.

##### **Poruchy ledvin a močových cest:**

Velmi vzácné: hematurie.

##### **Poruchy kůže a podkožní tkáně:**

Není známo: Stevens-Johnsonův syndrom.

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

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

- Poruchy spánku, včetně nespavosti a nočních můr
- Ztráta paměti
- Sexuální dysfunkce
- Deprese
- Výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz bod 4.4)

## 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 kreatininu. Hemodialýza pravděpodobně nemá význam.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanismus účinku:

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

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

#### Farmakodynamické účinky:

Rosuvastatin snižuje zvýšenou koncentraci LDL-cholesterolu, celkového cholesterolu, triglyceridů a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Snižuje také hladiny ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (viz Tabulka 1). Rosuvastatin také snižuje poměr LDL-C/HDL-C, celkový C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a ApoB/ApoA-I.

Tabulka 1: Na dávce závislá odpověď pacientů s primární hypercholesterolémií (typ IIa a IIb) (Upravená průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty).

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

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

#### Klinická účinnost:

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

Souhrnné výsledky fáze III klinického hodnocení prokázaly, že rosuvastatin je účinný v léčbě většiny pacientů s hypercholesterolémií typu IIa a IIb (průměrné výchozí hodnoty LDL-C okolo 4,8 mmol/l) na cílové hodnoty podle „guidlines“ Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS,

1998); asi 80 % pacientů léčených dávkou 10 mg dosáhlo cílové hodnoty LDL-C podle EAS (< 3 mmol/l).

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

V rámci titrace vhodné dávky přípravku byla v otevřené studii hodnocena odpověď 42 pacientů 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 triglyceridů a v kombinaci s niacinem na zvyšování hladiny HDL-C (viz bod 4.4).

Dosud se neprokázalo, že podávání rosuvastatinu má preventivní účinek na komplikace lipidových abnormalit, např. ischemická choroba srdeční, neboť mortalitní a morbiditní studie s rosuvastatinem nebyly dosud ukončeny.

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### **Absorpce:**

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

### **Distribuce:**

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

### **Metabolismus:**

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

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

#### **Vylučování:**

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

#### **Linearita:**

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

#### **Zvláštní populace**

##### **Věk a pohlaví:**

Věk a pohlaví nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku rosuvastatinu.

##### **Rasa:**

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

##### **Renální insuficience:**

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

##### **Hepatální insuficience:**

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické údaje nenasvědčují žádnému zvláštnímu nebezpečí pro člověka na základě konvenčních bezpečnostních farmakologických studií, studií toxicity po opakovaném podávání, studií genotoxicity a karcinogenního potenciálu. Reprodukční toxicita byla pozorována u potkanů, doprovázená nižším počtem vrhů, hmotností vrhů a přežíváním mláďat. Tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici samic dávkám, které několikanásobně převyšovaly úroveň terapeutické expozice u lidí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

**Jádro tablety**

granulovaná mikrokrystalická celulóza  
monohydrát laktosy  
krosповidon typ A  
magnesium-stearát

**Potahová vrstva Opadry II 31K38097 žlutá:**

monohydrát laktosy  
hypromelosa (E464)  
oxid titaničitý (E171)  
triacetin (E1518)  
hlinitý lak chinolinové žluti (E104)

**6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

**6.3 Doba použitelnosti**

18 měsíců

**6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

**6.5 Druh obalu a velikost balení**

PA/Al/PVC//Al blistr.  
Velikost balení: 7, 14, 28, 30, 56, 98 potahovaných tablet.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zakład Farmaceutyczny Adamed Pharma S.A.,  
ul. Szkolna 33,  
95-054 Ksawerów, Polsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

31/597/10-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

4.8.2010

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

4.8.2010