

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CRESTOR 5 mg
CRESTOR 10 mg
CRESTOR 20 mg
CRESTOR 40 mg
Potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rosuvastatinum calcicum 5,20 mg, 10,40 mg, 20,80 mg, nebo 41,60 mg, což odpovídá rosuvastatinum 5 mg, 10 mg, 20 mg, resp. 40 mg v jedné potahované tabletě.

Jedna tableta obsahuje 94,88 mg monohydrátu laktosy – CRESTOR 5 mg.

Jedna tableta obsahuje 91,3 mg monohydrátu laktosy – CRESTOR 10 mg.

Jedna tableta obsahuje 182,6 mg monohydrátu laktosy – CRESTOR 20 mg.

Jedna tableta obsahuje 168,32 mg monohydrátu laktosy – CRESTOR 40 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Crestor 5 mg: kulaté tablety růžové barvy s vyraženým „ZD4522“ a „5“ na jedné straně a bez označení na druhé straně.

Crestor 10 mg: kulaté tablety růžové barvy s vyraženým „ZD4522“ a „10“ na jedné straně.

Crestor 20 mg: kulaté tablety růžové barvy s vyraženým „ZD4522“ a „20“ na jedné straně a bez označení na druhé straně.

Crestor 40 mg: oválné tablety růžové barvy s vyraženým „ZD4522“ na jedné straně a „40“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypercholesterolemie

Dospělí, dospívající a děti od 10 let s primární hypercholesterolemií (typ IIa včetně heterozygotní familiární hypercholesterolemií) nebo smíšenou dyslipidemií (typ IIb) jako doplněk k dietním opatřením v případech, kdy odpověď na samotnou dietu a tělesnou aktivitu není uspokojivá.

Léčba homozygotní familiární hypercholesterolemie jako doplněk diety nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou (např. LDL aferézou), 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 přípravkem Crestor 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.

Crestor lze podávat kdykoliv v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo.

Léčba hypercholesterolemie

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

Vzhledem ke zvyšující se četnosti hlášení nežádoucích účinků v souvislosti s podáváním dávky 40 mg ve srovnání s nižšími dávkami (viz bod 4.8), titrace dávky až na 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 cíle jejich léčby a u kterých bude prováděno pravidelné sledování. V případě, že se přechází na dávku 40 mg, doporučuje se kontrola u specialisty.

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 adolescenti ve věku 10 až 17 let (chlapci podle Tanner II a vyšší; dívky alespoň 1 rok po první menstruaci)

U dětí a adolescentů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií je obvyklá počáteční dávka 5 mg denně. Obvyklé rozmezí dávek je 5-20 mg jednou denně. Titrace dávky by se měla provádět podle individuální odpovědi a snášenlivosti pediatrických pacientů, jak se doporučuje v pediatrických léčebných doporučeních (viz bod 4.4). Před zahájením léčby rosuvastatinem by děti a dospívající měli dodržovat standardní cholesterol snižující dietu; tato dieta by měla pokračovat i v průběhu léčby rosuvastatinem. Bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 20 mg nebyla v této populaci studována.

Tableta 40 mg není vhodná k použití u pediatrických pacientů.

Děti mladší než 10 let

Zkušenosti u dětí mladších než 10 let jsou omezeny na malý počet dětí (ve věku 8 až 10 let) s homozygotní familiární hypercholesterolemií. Z tohoto důvodu se nedoporučuje podávat Crestor dětem mladším než 10 let.

Starší pacienti

U pacientů starších než 70 let je doporučená počáteční dávka 5 mg. Dávkování přípravku není třeba dále upravovat s ohledem na věk.

Pacienti s renální insuficiencí

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

Pacienti s hepatální insuficiencí

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). Nejsou zkušenosti s podáváním rosuvastatinu pacientům s Child-Pugh skóre vyšším než 9. Crestor je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater (viz bod 4.3).

Rasa

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

Dávkování u pacientů s predispozicí k myopatii

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

4.3 Kontraindikace

Crestor je kontraindikován u pacientů:

- s přecitlivělostí na kteroukoliv složku přípravku.
- s aktivním onemocněním jater, včetně přetrvávající nevysvětlené zvýšené koncentrace sérových transamináz a při zvýšení transamináz nad trojnásobek horní hranice normy.
- se závažným poškozením 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 závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min).
- s hypofunkcí štítné žlázy.
- s osobní nebo rodinnou anamnézou dědičných muskulárních poruch.
- s předcházející anamnézou muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy nebo fibrátů.
- nadměrně požívajících alkohol.
- u kterých může dojít k vzestupu plazmatických hladin kreatinkinázy (CK).
- asijského původu.
- souběžně 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 Crestor 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 nežádoucích účinků vyšší u dávek 40 mg. U pacientů léčených dávkou 40 mg je vhodné zvážit zařazení sledování funkce ledvin do rutinních kontrol.

Účinky na kosterní sval

Při podávání přípravku Crestor 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 opatrnosti při souběžném použití (viz bod 4.5). Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy, je četnost hlášení výskytu rhabdomyolýzy v souvislosti s přípravkem Crestor v poregistračním sledování vyšší u dávky 40 mg.

Stanovení kreatinkinázy

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

Před léčbou

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

- poškozením ledvin.
- hypofunkcí štítné žlázy.
- osobní nebo rodinnou anamnézou dědičných svalových poruch.
- předcházející anamnézou muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy nebo fibrátů.
- nadměrné požívání alkoholu.
- věk nad 70 let.
- stavy, při kterých může dojít k zvýšení plazmatických hladin CK (viz bod 5.2).
- souběžné 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 (>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 Crestor přerušit. Po úpravě hodnot CK je třeba zvážit opětovné zahájení léčby přípravkem Crestor, nebo alternativním inhibitorem HMG-CoA reductázy v nejnižší dávce a pečlivě 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. U pacientů, kteří užívali jiné inhibitory HMG-CoA reductázy spolu s deriváty kyseliny fibrové včetně gemfibrozilu, s cyklosporinem, kyselinou nikotinovou, azolovými antibiotiky, inhibitory proteáz a makrolidovými antibiotiky byl pozorován zvýšený výskyt myositidy a myopatií.

Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, jestliže se podává souběžně s některými inhibitory HMG-CoA reductázy. Proto se nedoporučuje kombinace přípravku Crestor a gemfibrozilu. Přínos další úpravy hladin lipidů souběžným podáváním přípravku Crestor 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).

Crestor 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 reductázy 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 transamináz dosáhne trojnásobku normální hodnoty. Četnost hlášení výskytu závažných jaterních nežádoucích účinků (většinou zvýšené hladiny jaterních transamináz) v poregistračním sledování byla vyšší u dávek 40 mg.

U pacientů se sekundární hypercholesterolémií způsobenou hypothyreoidismem, popř. nefrotickým syndromem, je třeba vyléčit základní onemocnění před započítím léčby přípravkem Crestor.

Rasa

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

Inhibitory proteáz

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

Intolerance laktosy

Pacienti se vzácnou dědičnou poruchou intolerance galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy-galaktosy by neměli tento přípravek užívat.

Intersticiální plicní nemoc

Ve výjimečných případech byly u některých statinů hlášeny případy intersticiální plicní nemoci, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.8). Příznaky mohou zahrnovat dušnost, neproduktivní kašel a zhoršení celkového zdravotního stavu (únavu, ztrátu tělesné hmotnosti a horečku). Pokud u pacienta existuje podezření na intersticiální plicní nemoc, je třeba léčbu statinem přerušit.

Diabetes mellitus

U pacientů s hladinou glukosy nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l byla léčba rosuvastatinem spojena se zvýšeným rizikem diabetes mellitus (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

Hodnocení linearity růstu (výšky), hmotnosti, BMI (indexu tělesné hmotnosti) a sekundárních znaků pohlavního dospívání podle Tannera u pediatrických pacientů ve věku 10 až 17 let, kteří užívali rosuvastatin, je omezeno na období 1 roku. Po 52 týdnech léčby nebyl zjištěn vliv na růst, hmotnost, BMI nebo pohlavní dospívání (viz bod 5.1). Zkušenosti z klinického hodnocení u dětí a dospívajících jsou omezené a dlouhodobé účinky léčby rosuvastatinem (> 1 rok) na průběh puberty nejsou známy.

V klinické studii u dětí a adolescentů, 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).

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Cyklosporin

Souběžné podávání přípravku Crestor a cyklosporinu vedlo k sedminásobnému zvýšení plazmatických koncentrací rosuvastatinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz bod 4.2). Současné podávání přípravku Crestor a cyklosporinu nemělo vliv na plazmatické koncentrace cyklosporinu.

Antagonisté vitamínu K

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

Gemfibrozil a další přípravky na snížení lipidů

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

Na základě údajů získaných z interakčních studií se nečekává žádná klinicky významná 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 inhibítorem HMG-CoA reduktázy pravděpodobně proto, že mohou vyvolat myopatii, i když se podávají samostatně. Dávka 40 mg rosuvastatinu je kontraindikována při současném užívání fibrátu (viz body 4.3 a 4.4). Počáteční dávka u těchto pacientů má být 5 mg.

Ezetimib

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

Inhibitory proteáz

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

Antacida

Souběžné podávání přípravku Crestor 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 přípravku Crestor. Klinický význam této interakce se nezkoumal.

Erythromycin

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

Perorální kontraceptiva/substituční hormonální léčba

Souběžné podávání přípravku Crestor 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 Crestor 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 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 inhibítorem, 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 Těhotenství a kojení

Crestor je kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení.

Ženy ve fertilním věku musí používat vhodné antikoncepční metody.

Vzhledem k tomu, že cholesterol a jiné látky biosyntézy cholesterolu jsou nenahraditelné pro vývoj plodu, potenciální riziko inhibice HMG-CoA reduktázy převažuje nad výhodami léčby v průběhu těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly omezený vliv na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pokud pacientka otěhotní v průběhu užívání přípravku Crestor, je nutné podávání přípravku 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 Crestor ovlivňoval tyto schopnosti. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se po dobu léčby mohou objevit závratě.

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 % probandů. Frekvence 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

Endokrinní poruchy

Časté: diabetes mellitus¹

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy, závratě

Gastrointestinální poruchy

Časté: zácpa, nauzea, bolesti břicha

Vzácné: pankreatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: pruritus, vyrážka a urtikárie

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Časté: myalgie

Vzácné: myopatie (včetně myozitidy), rhabdomyolýza

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: astenie

¹ Pozorováno ve studii JUPITER (celková hlášená frekvence 2,8 % u rosuvastatinu a 2,3 % u placeba) většinou u pacientů s hladinou glukosy nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l.

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je výskyt nežádoucích účinků častější při zvyšování dávky přípravku.

Účinky na ledviny

U pacientů, kterým byl podáván Crestor, 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 Crestor 10 mg, resp. Crestor 20 mg, a u přibližně 3 % pacientů, kterým byl podáván Crestor 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 spotánnímu 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 Crestor, se vyskytla hematurie. Podle výsledků klinických studií je její výskyt nízký.

Účinky na kosterní sval

Při podávání přípravku Crestor 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 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), léčbu je třeba přerušit (viz bod 4.4).

Účinky na játra

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy 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 poregistračního sledování přípravku Crestor byly hlášeny následující nežádoucí účinky, které nejsou uvedeny výše:

Poruchy nervového systému

Velmi vzácné: polyneuropatie, ztráta paměti.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Není známo: kašel, dušnost.

Gastrointestinální poruchy

Není známo: průjem.

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: zvýšené jaterní transaminázy.

Velmi vzácné: žloutenka, hepatitida.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Není známo: Stevens-Johnson syndrom.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi vzácné: bolesti kloubů.

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi vzácné: hematurie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Není známo: edémy.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u některých statinů

Deprese.

Poruchy spánku, včetně nespavosti a těžkých nočních snů.

Sexuální dysfunkce.

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

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

Pediatrická populace

V klinické studii u dětí a adolescentů, kterým byl podáván rosuvastatin po dobu 52 týdnů, bylo ve srovnání s klinickými studiemi u dospělých častěji pozorováno zvýšení hodnot CK > 10xULN a svalové symptomy po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě (viz bod. 4.8). V ostatních ohledech byl bezpečnostní profil rosuvastatinu podobný u dětí a adolescentů jako u dospělých.

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: 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, prekursor 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

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

Tabulka 1: Na dávce závislá odpověď pacientů s primární hypercholesterolemií (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

Crestor 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 Crestor je účinný v léčbě většiny pacientů s hypercholesterolemií typu IIa a IIb (průměrné výchozí hodnoty LDL-C přibližně 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 Crestor 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 dávky na 40 mg (12 týdnů léčby) se hladina LDL-C snížila o 53 %. Třicet tři procent 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 s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie na Crestor 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 Crestor v kombinaci s fenofibrátem má aditivní účinek na snižování hladiny triglyceridů a v kombinaci s niacinem na zvyšování hladiny HDL-C (viz bod 4.4).

V multicentrické 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 (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 progresu maximální hodnoty CIMT ve 12 místech karotidy ve srovnání s placebem o minus 0,0145 mm/rok (95% interval spolehlivosti - 0,0196; - 0,0093; $p < 0,0001$). Změna oproti výchozí hodnotě byla minus 0,0014 mm/rok (- 0,12 %/rok, nevýznamný rozdíl) pro rosuvastatin oproti progresi plus 0,0131 mm/rok (1,12 %/rok, $p < 0,0001$) pro placebo. Nebyla zjištěna přímá korelace mezi snížením CIMT a snížením rizika kardiovaskulárních příhod. Studovaná populace ve studii METEOR byla charakterizována nízkým rizikem ischemické choroby srdeční a nepředstavuje tak reprezentativní populaci pro léčbu přípravkem Crestor 40 mg. Crestor 40 mg by měl být předepisován 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 ($n = 8901$), nebo rosuvastatin 20 mg denně ($n = 8901$) a byli sledováni po průměrnou dobu 2 let.

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

V následné analýze vysoce rizikových podskupin pacientů s bazálním rizikovým skóre podle Framinghamské studie > 20 % (1558 pacientů) byl významně snížen cílový kombinovaný parametr kardiovaskulární smrti, mrtvice a infarktu myokardu ($p = 0,028$) ve skupině s rosuvastatinem ve srovnání s placebem. Absolutní snížení rizika četnosti příhod na 1000 pacientů roků dosáhlo 8,8. Celková mortalita se v této vysoce rizikové skupině nezměnila ($p = 0,193$). V následné analýze vysoce rizikových podskupin pacientů s bazálním rizikovým skóre podle Framinghamské studie ≥ 5 % (9302 pacientů) (extrapolováno, aby byli zahrnuti i jedinci starší než 65 let) došlo k významnému snížení kombinovaného cílového parametru kardiovaskulární smrti, mrtvice a infarktu myokardu ($p = 0,0003$) ve skupině s rosuvastatinem ve srovnání s placebem. Absolutní snížení rizika četnosti příhod bylo 5,1 na 1000 pacientů 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 rash (0,02 % rosuvastatin; 0,03 % placebo). Nejčastějšími nežádoucími příhodami s frekvencí vyšší než u placeba byly: infekce močových cest (8,7 % rosuvastatin; 8,6 % placebo), nazofaryngitida (7,6 % rosuvastatin; 7,2 % placebo), bolest zad (7,6 %

rosuvastatin; 6,9 % placebo) a myalgie (7,6 % rosuvastatin; 6,6 % placebo).

Pediatriká populace

Ve dvojité 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 z 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). Zkušenosti u dětí a dospívajících z klinických studií jsou omezené a dlouhodobé účinky rosuvastatinu (> 1 rok) na průběh puberty jsou neznámé. Tato klinická studie (n = 176) není vhodná ke srovnání vzácných nežádoucích příhod.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace rosuvastatinu po perorálním podání je dosaženo 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 cholesterolu je asi 134 l. Přibližně 90 % rosuvastatinu se váže na plazmatické 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 isoenzymem je CYP2C9, v menší míře 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavní identifikované metabolity jsou N-desmetylmethylmetabolit a lakton. N-desmetylmethylmetabolit je přibližně o 50 % méně účinný ve srovnání s rosuvastatinem, lakton je považován za klinicky neúčinný. Inhibitori HMG-CoA reduktázy v cirkulaci lze z více než 90 % vysvětlit aktivitou rosuvastatinu.

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. Hodnota geometrického průměru 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 vliv na farmakokinetiku rosuvastatinu u dospělých. Farmakokinetika rosuvastatinu u dětí a adolescentů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií byla obdobná jako u dospělých dobrovolníků (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.

Renální insuficience

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. U pacientů s těžkou renální insuficiencí (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 rovnovážném stavu u jedinců na hemodialýze byly přibližně o 50 % vyšší v porovnání se zdravými dobrovolníky.

Hepatální insuficience

Ve studii u pacientů s různým stupněm jaterního poškození 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.

Pediatrická populace

Farmakokinetické parametry u pediatrické populace s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku 10 až 17 let nebyly zcela charakterizovány. V malé farmakokinetické studii s rosuvastatinem (podávaným jako tablety) u 18 pediatrických pacientů bylo prokázáno, že expozice pediatrických pacientů je srovnatelná s expozicí dospělých. Výsledky dále ukazují, že nelze očekávat velké proporcionální odchylky v závislosti na podané dávce.

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 laktosy
mikrokrytalická celulóza
fosforečnan vápenatý
krospovidon
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

monohdrát laktosy

hypromelosa

triacetin

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172) – Crestor 10 mg, 20 mg, 40 mg

žlutý oxid železitý (E172) – Crestor 5 mg

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Crestor 5 mg:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkem.

Crestor 10 mg, Crestor 20 mg, Crestor 40 mg :

Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Laminovaný Al/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 28, 56 nebo 98 tablet v jednom balení.

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

AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

CRESTOR 5 mg:

CRESTOR 10 mg: 31/314/03-C

CRESTOR 20 mg: 31/315/03-C

CRESTOR 40 mg: 31/316/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22.10.2003

10. DATUM REVIZE TEXTU

9.6.2010

© AstraZeneca 2010

Registrovaná ochranná známka CRESTOR je majetkem AstraZeneca plc.