

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, OBSAHU LÉČIVÝCH LÁTEK V LÉČIVÉM
PŘÍPRAVKU, ZPŮSOBU PODÁNÍ A PŘIHLAŠOVATELŮ/DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ
O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitelé rozhodnutí o registraci/přihlašovatelé</u>	<u>Obchodní název</u>	<u>Obsah léčivých látek</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Rakousko	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 Postfach 153 A-1037 Vienna Rakousko	Crestor	5 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Belgie	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgie	Crestor	5 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Dánsko	AstraZeneca A/SRoskildevej 22 DK-2620 Albertslund Dánsko	Crestor	5 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Finsko	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finsko	Crestor	5 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Francie	AstraZeneca France Place Renault F-92844 Rueil-Malmaison Ceres Francie	Crestor	5 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Řecko	AstraZeneca S A 4, Theotokopoulou	Crestor	5 mg	Potahované tablety	Perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitelé rozhodnutí o registraci/přihlašovatelé</u>	<u>Obchodní název</u>	<u>Obsah léčivých látek</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
	& Astronafton str GR-151 25 Maroussi Athens Řecko				
Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Dánsko	Crestor	5 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Irsko	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Spojené království	Crestor	5 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Itálie	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Nizozemsko	Crestor	5 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Lucembursko	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgie	Crestor	5 mg	Potahované tablety	Perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitelé rozhodnutí o registraci/přihlašovatelé</u>	<u>Obchodní název</u>	<u>Obsah léčivých látek</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Nizozemsko	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Nizozemsko	Crestor	5 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Portugalsko	AstraZeneca – Produtos Farmacéuticos, Lda Rua Humberto Madeira 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugalsko	Crestor	5 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Švédsko	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Södertälje Švédsko	Crestor	5 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Spojené království	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Spojené království	Crestor	5 mg	Potahované tablety	Perorální podání

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÝ PŘEHLED VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU CRESTOR 5 mg

(viz příloha I)

Rosuvastatin (Crestor) 10 mg je v současné době registrován ve většině členských zemí coby zahajovací a udržovací dávka s přijatelným poměrem rizika/přínosu. Aktualizované údaje získané na bázi klinických studií a údaje z postmarketingového výzkumu neposkytují podklady ke změně tohoto hodnocení ani k doporučení konkrétních úprav informací týkajících se předepisování pro tuto dávku.

Rozdíl v účinnosti ohledně snižování hladiny lipidů mezi 5 mg a 10 mg rosuvastatinu je stejný, jaký se předpokládá u statinu, tj. zdvojnásobení 5mg dávky na 10mg dávku (jak u zahajovací dávky, tak u zvyšující se titrace) přináší průměrný nárůst úbytku LDL-C o 6 %, z průměrné hodnoty 41 % na 47 %. Hodnocení relevance tohoto přírůstkového snížení je složité, musí brát v úvahu výsledky studií pro tuto skupinu látek, což je zohledněno v dostupných pokynech k léčbě vypracovaných vědeckými společnostmi. Údaje, které jsou k dispozici, neumožňují učinit závěry s ohledem na obecnou limitní hodnotu, za níž je další snížení LDL-C zbytečné. Výbor pro humánní léčivé přípravky již uznal potenciální relevanci potřeby snížení LDL-C pod 45 %, jakož i skutečnost, že toto lze vzít v úvahu při individuální volbě zahajovací dávky, pro jiné přípravky dané skupiny.

Celková zkušenost s 5mg dávkou rosuvastatinu je omezenější než zkušenost s 10mg dávkou, údaje získané na základě klinických studií a postmarketingového výzkumu však nehovoří ve prospěch relevantní výhody s ohledem na bezpečnost u podávání 5mg dávky v porovnání s 10mg dávkou. Nejsou k dispozici žádné údaje, které by podpořily výraznější vztah závislosti mezi dávkou a nežádoucími účinky (myopatie, hepatotoxicita) rosuvastatinu v porovnání s jinými statiny. Nepovažuje se za nezbytné požadovat obecně vyšší poměr mezi zahajovací dávkou a maximální dávkou rosuvastatinu (20 mg u obecné cílové populace, 40 mg u vybraných pacientů), než bylo požadováno u ostatních statinů hodnocených Výborem pro humánní léčivé přípravky (simvastatin, pravastatin). Spíše by se při volbě zahajovací dávky měly zvážit potenciální otázky bezpečnosti u jednotlivých pacientů, např. na základě náchylnosti k nežádoucím reakcím a farmakokinetických aspektů.

Závěrem lze říci, že poměr rizika/přínosu Crestoru 5 mg a 10 mg coby alternativních zahajovacích dávek je příznivý. Při volbě zahajovací dávky u jednotlivých pacientů by se měly zohlednit aspekty účinnosti a bezpečnosti, jak je podrobně uvedeno v souhrnu údajů o přípravku (SPC).

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Vzhledem k tomu, že

- ⇒ Denní dávka Crestoru ve výši 10 mg vede v porovnání s 5mg dávkou k většímu snížení LDL-C;
- ⇒ Ani na základě postmarketingového výzkumu ani klinického hodnocení nejsou zřejmé žádné významné rozdíly v bezpečnosti či toleranci mezi rosuvastatinem v 5mg a 10mg dávce,

je poměr rizika/přínosu Crestoru 5 mg a Crestoru 10 mg coby alternativních zahajovacích dávek příznivý. Při volbě zahajovací dávky u jednotlivých pacientů by se měly zohlednit aspekty účinnosti a bezpečnosti, jak je podrobně uvedeno v souhrnu údajů o přípravku.

PŘÍLOHA III
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Crestor 5 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg rosuvastatinum (jako rosuvastatinum calcicum).
Pomocné látky viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Kulaté tablety žluté barvy s vyrytým označením „ZD4522“ a „5“ na jedné straně a bez označení na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Primární hypercholesterolémie (typ IIa včetně heterozygotní familiární hypercholesterolémie) nebo smíšená dyslipidémie (typ IIb) jako doplněk k dietním opatřením v případech, kdy odpověď na samotnou dietu a tělesnou aktivitu není uspokojivá.

Homozygotní familiární hypercholesterolémie jako doplněk diety nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou (např. LDL aferézou), nebo samostatně, pokud se tyto nedoporučují.

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 směnicemi pro léčbu.

Doporučená počáteční dávka je 5 nebo 10 mg perorálně 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 rizika kardiovaskulárních chorob a rizika možných nežádoucích účinků (viz dále). V případě potřeby je možné dávku po 4 týdnech podávání zvýšit na další dávkovací hladinu (viz bod 5.1 „Farmakodynamické vlastnosti“). Vzhledem k množícím se hlášením nežádoucích účinků s dávkou 40 mg ve srovnání s nižšími dávkami (viz bod 4.8 „Nežádoucí účinky“) titrace dávky až na 40 mg přichází v úvahu pouze u pacientů s těžkou hypercholesterolémií s vysokým kardiovaskulárním rizikem (zejména familiární hypercholesterolémií), 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 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“). Doporučuje se kontrola specialisty v případě, že se přechází na dávku 40 mg.

Crestor lze podávat kdykoliv v průběhu dne, s jídlem nebo bez jídla.

Podávání dětem

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla hodnocena. Zkušenosti s podáváním přípravku dětem jsou omezeny na malý počet dětí (ve věku nad 8 roků) s homozygotní formou familiární hypercholesterolémie. V současnosti se proto nedoporučuje podávat přípravek dětem.

Podávání starším pacientům

Doporučená počáteční dávka u pacientů >70 let je 5 mg (viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“). Další úpravy dávkování přípravku s ohledem na věk nejsou potřeba.

Podávání pacientům s renální insuficiencí

U pacientů s mírným a středně závažným poškozením ledvin není třeba upravovat dávkování.

Doporučená počáteční dávka u pacientů se středně závažným poškozením ledvin je 5 mg (clearance kreatininu <60 ml/min). Dávka 40 mg je kontraindikována u pacientů se středně závažným poškozením ledvin. U pacientů s těžkým poškozením ledvin je podávání přípravku kontraindikované pro všechny dávky (viz bod 4.3 „Kontraindikace“ a bod 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti“).

Podávání pacientům s hepatální insuficiencí

U pacientů s Child-Pughovým skóre 7 a méně nebylo zaznamenáno žádné zvýšení systémové expozice rosuvastatinu. Toto zvýšení však bylo pozorováno u pacientů s Child-Pughovým skóre 8 a 9 (viz bod 5.2. „Farmakokinetické vlastnosti“). U těchto pacientů je třeba posoudit funkci ledvin (viz bod 4.4. „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“). Zkušenosti s podáváním rosuvastatinu pacientům s Child-Pughovým skóre nad 9 nejsou dostupné. Crestor je kontraindikovaný u pacientů s aktivním onemocněním jater (viz bod 4.3. „Kontraindikace“).

Rasa

U japonských a čínských pacientů byla pozorována zvýšená systémová expozice (viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“ a bod 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti“). Doporučená počáteční dávka u pacientů japonského a čínského původu je 5 mg. Dávka 40 mg je kontraindikována u japonských a čínských pacientů (viz bod 4.3 „Kontraindikace“ a bod 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti“).

Dávkování u pacientů s predispozicí k myopatii

Doporučená počáteční dávka u pacientů s predispozicí k myopatii je 5 mg (viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

Dávka 40 mg je kontraindikována u některých z těchto pacientů (viz bod 4.3. „Kontraindikace“).

4.3 Kontraindikace

Crestor je kontraindikován u pacientů:

- s přecitlivělostí na rosuvastatin a kteroukoliv složku přípravku
- s aktivním onemocněním jater, včetně přetrvávající nevysvětlené zvýšené koncentrace sérových transamináz a při zvýšení transamináz nad trojnásobek horní hranice normy (ULN)
- 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, jako jsou následující faktory:

- středně závažné poškození ledvin (clearance kreatininu <60 ml/min)
- hypothyroidismus
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičných muskulárních poruch
- předcházející anamnéza muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů reduktázy HMG-CoA nebo fibrátů
- nadměrné požívání alkoholu
- stavy, při kterých může dojít k zvýšeným plazmatickým hladinám
- japonští a čínští pacienti
- souběžné užívání fibrátů

(Viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“, bod 4.5 „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“ a bod 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti“).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní 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. „Nežádoucí účinky“). 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 při dávce >20 mg byly hlášeny nežádoucí účinky na kosterní sval, např. myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýza.

Stanovení kreatinkinázy

Kreatinkináza (CK) se nemá stanovovat po fyzické námaze nebo za přítomnosti jiné možné příčiny zvýšení hodnoty CK, která může zkreslit výsledek. Pokud jsou hodnoty CK významně zvýšené (>5xULN), je třeba test opakovat v průběhu 5-7 dní. Jestliže opakovaný test potvrdí CK >5xULN, léčba se nemá začínat.

Před léčbou

Crestor, podobně jako jiné inhibitory reduktázy HMG-CoA, je třeba předepisovat s opatrností pacientům s predispozicí k myopatii/rhabdomyolýze, jako jsou následující faktory:

- poškození ledvin
- hypothyroidismus
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičných muskulárních poruch
- předcházející anamnéza muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů reduktázy HMG-CoA nebo fibrátů
- nadměrné požívání alkoholu
- věk nad 70 let
- stavy, při kterých může dojít k zvýšeným plazmatickým hladinám (viz bod 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti“)
- 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 začínat.

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 muskulární symptomy závažné, případně působí problémy během dne (i když jsou hodnoty CK ≤ 5xULN), je třeba léčbu přípravkem Crestor přerušit. Až se příznaky a hodnoty CK upraví, je třeba zvážit opětovné nasazení terapie přípravkem Crestor, nebo alternativním inhibitorem HMG-CoA reduktázy v nejnižší dávce a důkladně pacienta sledovat. Není potřeba pravidelné sledování hodnot CK u asymptomatických pacientů.

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 reduktázy spolu s deriváty kyseliny fibrové včetně gemfibrozilu, s cyklosporinem, kyselinou nikotinovou, azolovými antimykotiky, inhibitory proteáz a makrolidovými antibiotiky, byl pozorován zvýšený výskyt myositidy a myopatií.

Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, jestliže se podává souběžně s některými inhibitory reduktázy HMG-CoA. 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 bod 4.5 „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“ a bod 4.8 „Nežádoucí účinky“).

Crestor se nesmí podávat pacientům s akutním závažným onemocněním s podezřením na myopatii a pacientům v akutním závažném stavu, který předchází vzniku renální nedostatečnosti v důsledku rhabdomyolýzy (např. sepsy, hypotenze, velké chirurgické zákroky, trauma, závažné metabolické, endokrinní a elektrolytové poruchy a nekontrolované křeče).

Účinky na játra

Podobně jako u jiných inhibitorů reduktázy HMG-CoA je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům, kteří konzumují nadměrné množství alkoholu anebo 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.

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

Rasa

Výsledky farmakokinetických studií ukazují zvýšenou systémovou expozici u japonských a čínských subjektů ve srovnání s příslušníky bílé (caucasian) rasy (viz bod 4.2 „Dávkování a způsob podání“ a bod 5.2 „Farmakologické vlastnosti“).

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Cyklosporin: Současné podávání přípravku Crestor a cyklosporinu vedlo k sedminásobnému zvýšení plasmatických koncentrací rosuvastatinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz bod 4.3 „Kontraindikace“). Současné podávání přípravku Crestor a cyklosporinu nemělo vliv na plasmatické koncentrace cyklosporinu.

Antagonisté vitamínu K: Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy může zahájení léčby přípravkem či zvýšení dávky přípravku Crestor u pacientů současně léčených antagonisty vitamínu K (např. warfarin) vést ke zvýšení INR. Přerušení 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 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

Na základě údajů získaných z interakčních studií se neočekává žádná farmakokineticky významná interakce s fenofibrátem, avšak mohou nastat farmakodynamické interakce.

Gemfibrozil, fenofibrát, další fibráty a dávky niacinu (kyseliny nikotinové), které snižují hladinu lipidů ($\geq 1\text{g/den}$), zvyšují riziko myopatie při podávání současně s inhibitorem reduktázy HMG-CoA pravděpodobně proto, že mohou vyvolat myopatii, i když se podávají samostatně. Dávka 40 mg je kontraindikována při současném užívání fibrátů (viz bod 4.3 „Kontraindikace“ a bod 4.4. „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“). Počáteční dávka u těchto pacientů má být také 5 mg.

Antacida: Současné podávání přípravku Crestor a suspenze antacid s obsahem hydroxidu hlinitého a hydroxidu hořečnatého vedlo k poklesu plasmatických 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: Současné 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 tenkého

střeva vyvolané erythromycinem.

Perorální kontraceptiva/substituční hormonální léčba (HRT): Současné podávání přípravku Crestor a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvětšení AUC etinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení hladin v plasmě 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 tolerovaná.

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 itrakonazolu (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 se nesmí používat v průběhu těhotenství a kojení.

Ženy ve fertilním věku musí používat vhodné antikoncepční metody.

Vzhledem k tomu, že cholesterol a produkty jeho intermediárního metabolismu jsou pro vývoj plodu nenahraditelné, potenciální rizika z inhibice HMG-CoA reduktázy převažují nad výhodami léčby v průběhu těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly omezený vliv na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3 „Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti“). Pokud pacientka otěhotní v průběhu užívání přípravku Crestor, je nutné podávání přípravku okamžitě přerušit.

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky přípravku Crestor 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 může objevit závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je vyjádřena následovně:

Často: (>1/100 <1/10), méně často (>1/1000 <1/100), vzácně (>1/10000 <1/1000)

Poruchy imunitního systému

Vzácně: reakce přecitlivělosti včetně angioedému

Poruchy nervového systému

Často: bolest hlavy, závratě

Gastrointestinální poruchy

Často: zácpa, nauzea, bolesti břicha

Poruchy kůže a podkoží

Méně často: pruritus, vyrážka a urtikárie

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Často: myalgie

Vzácně: myopatie, rhabdomyolýza

Celkové a jiné nezařazené poruchy

Často: astenie

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je výskyt nežádoucích účinků častější při zvyšující se dávce 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 v méně než 1 % případů, pokud byl podáván Crestor 10 mg, resp. Crestor 20 mg, a v přibližně 3 % případů, pokud 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 spontánnímu snížení, resp. vymizení proteinurie, a tento nálezný nesignalizoval akutní nebo progresivní onemocnění ledvin.

Účinky na kosterní sval: Při podávání přípravku Crestor byly ve všech dávkách, zvláště pak při dávce >20 mg pozorovány nežádoucí účinky na kosterní sval, např. myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýza.

U pacientů užívajících rosuvastatin byl pozorován na dávce závislý vzestup kreatinkinázy. Ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný. Pokud by se hladiny kreatinkinázy zvýšily (>5xULN), léčba se má přerušit (viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

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.

4.9 Předávkování

Neexistuje žádná specifická léčba předávkování přípravkem Crestor. 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 prospěšný účinek.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitor HMG-CoA reduktázy

ATC skupina: C10AA07

Mechanismus účinku

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

Rosuvastatin zvyšuje počet LDL receptorů na povrchu jaterních buněk, čímž potencuje vychytávání a degradaci LDL-cholesterolu 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-cholesterolu, celkového cholesterolu a triglyceridů a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Snižuje také hladiny ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (viz Tab. 1). Crestor snižuje poměr LDL-C/HDL-C, celkový poměr C/HDL-C, a dále nonHDL-C/HDL-C a poměr ApoB/ApoA-I.

Tabulka 1: Na dávce závislá odpověď pacientů s primární hypercholesterolémií (typ IIa a IIb) (upravený průměrný podíl změn v porovnání s výchozím stavem)

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 na Crestor se projeví v průběhu jednoho týdne od počátku léčby a 90 % maximální odpovědi je zpravidla dosaženo během 2 týdnů. Maximální odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 4 týdnů, a dále se již odpověď nemění.

Klinická účinnost

Crestor je účinný u dospělých pacientů s hypercholesterolémií, s hypertriglyceridémií i bez hypertriglyceridémie, bez ohledu na rasu, pohlaví či věk. Crestor je účinný u zvláštních populací, např. diabetiků a pacientů s familiární hypercholesterolémií.

Souhrnné údaje z fáze III klinického hodnocení prokázaly, že Crestor je účinný v léčbě většiny pacientů s hypercholesterolémií typu IIa a IIb (průměrné výchozí hodnoty LDL-C okolo 4,8 mmol/l) podle přijatých směrnic Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS, 1998). Cílové hodnoty pro koncentraci LDL-C uvedené ve směrnici EAS (<3 mmol/l) dosahuje okolo 80 % pacientů užívajících Crestor 10 mg.

V rozsáhlé studii s pacienty s heterozygotní formou familiární hypercholesterolémie byl Crestor podáván celkem 435 pacientům v dávkách 20 mg až 80 mg v rámci titrace vhodné dávky. Všechny dávky přípravku Crestor 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 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 hypercholesterolémie na Crestor 20 - 40 mg. Ve zkoumané populaci se průměrná hladina LDL-C snížila o 22 %.

V klinickém hodnocení, do kterého byl zařazen omezený počet pacientů, bylo prokázáno, že Crestor má v kombinaci s fenofibrátem aditivní účinek na snižování hladiny triglyceridů a v kombinaci s niacinem na zvyšování hladiny HDL-C (viz. bod 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

Dosud se neprokázalo, že rosuvastatin předchází komplikacím spojeným s lipidovými abnormalitami, jako je ischemická choroba srdeční. Studie mortality a morbiditý přípravku Crestor dosud nebyly dokončeny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: Maximální plasmatické 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 rosuvastatinu je asi 134 l. Přibližně 90 % rosuvastatinu se váže na plasmatické bílkoviny, především na albumin.

Metabolismus: Rosuvastatin je částečně metabolizován (asi 10 %). Metabolické studie *in vitro* s použitím lidských hepatocytů indikují, že rosuvastatin je slabým substrátem pro metabolismus zprostředkovaný cytochromem P450. CYP2C9 je hlavní izoenzym, spolu s 2C19, 3A4 a 2D6, které se účastní v menší míře. Hlavní identifikované metabolity jsou N-desmetylm metabolit a lakton. N-desmetylm metabolit 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. Plasmatický eliminační poločas je asi 19 hodin. Eliminační poločas se nemění s rostoucí dávkou přípravku. Geometrický průměr hodnoty plasmatické clearance je přibližně 50 l/hod (koeficient změny 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.

Rasa: Farmakologické studie ukázaly přibližně dvojnásobné zvýšení střední hodnoty AUC u japonských pacientů žijících v Japonsku a čínských pacientů žijících v Singapuru ve srovnání s pacienty bílé rasy. Nebyl stanoven podíl environmentálních a genetických faktorů na těchto pozorovaných rozdílech. Populační farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice mezi pacienty bílé a černé rasy.

Renální insuficience: V klinickém hodnocení přípravku u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin bylo zjištěno, že mírná až středně závažná renální insuficience neměla vliv na plasmatické koncentrace rosuvastatinu nebo N-desmetylm metabolitu. U pacientů s těžkou renální insuficiencí ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) byl zjištěn trojnásobný vzestup plasmatických koncentrací rosuvastatinu a devítinásobný vzestup koncentrací N-desmetylm metabolitu ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Rovnovážné stavy plasmatických koncentrací rosuvastatinu u jedinců vystavených hemodialýze byly přibližně o 50 % vyšší v porovnání se zdravými dobrovolníky.

Hepatální insuficience: V klinickém hodnocení přípravku u pacientů s různým stupněm hepatální dysfunkce nebyla prokázána zvýšená expozice rosuvastatinu u pacientů s Child-Pughovým skóre 7 a méně. U dvou pacientů s Child-Pughovým skóre 8 a 9 byla systémová expozice rosuvastatinu nejméně dvojnásobná ve srovnání s jedinci s nižším Child-Pughovým skóre. S pacienty s Child-Pughovým skóre vyšším než 9 nejsou žádné zkušenosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje nenasvědčují žádnému zvláštnímu nebezpečí pro člověka z hlediska obecné farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu.

V přednatálních a postnatálních testech na reprodukční toxicitu u laboratorních potkanů byl pozorován nižší počet vrhů, hmotnost vrhů a přežívání mláďat. Tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici samic dávkám, které několikanásobně převyšovaly úroveň terapeutické expozice u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

monohydrát laktosy
mikrokrytalická celulóza
fosforečnan vápenatý
krospovidon
stearan hořečnatý

Potah tablety

monohydrát laktosy
hypromelosa
triacetin
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistry: Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu.
HDPE lahvičky: Uchovávejte při teplotě do 30 °C pevně uzavřené víčkem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Laminovaný Al /Al blister.
Velikost balení 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 a 100 tablet.
HDPE lahvička: 30 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

<viz Příloha I- Doplní se národní údaje>

{Název a adresa}

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

<Doplní se národní údaje>

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

<Doplní se národní údaje>

10. DATUM REVIZE TEXTU