

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÉ FORMY, SILA, SPÔSOB PODÁVANIA, ŽIADATEĽ O
REGISTRÁCIU/ DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u>	<u>Žiadateľ o registráciu / Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Obchodný názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Rakúsko	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 Postfach 153, A-1037 Vienna Austria	Crestor	5 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Belgicko	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels, Belgium	Crestor	5 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Dánsko	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Denmark	Crestor	5 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Fínsko	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finland	Crestor	5 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Francúzsko	AstraZeneca France Place Renault F-92844 Rueil-Malmaison Cedex France	Crestor	5 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Grécko	AstraZeneca S A 4, Theotokopoulou & Astronafton str GR-151 25 Maroussi Athens Greece	Crestor	5 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie

<u>Členský štát</u>	<u>Žiadateľ o registráciu / Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Obchodný názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Island	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Denmark	Crestor	5 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Írsko	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England UK	Crestor	5 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Taliansko	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Netherlands	Crestor	5 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Luxembursko	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Crestor	5 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Holandsko	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Netherlands	Crestor	5 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Portugalsko	AstraZeneca – Produtos Farmacéuticos, Lda Rua Humberto Madeira 7	Crestor	5 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie

<u>Členský štát</u>	<u>Žiadateľ o registráciu / Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Obchodný názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
	Valejas 2745-663 Barcarena Portugal				
Švédsko	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Södertälje Sweden	Crestor	5 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie
Spojené kráľovstvo	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England UK	Crestor	5 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne podávanie

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE NÁVRHOV ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A V PÍSOMNEJ INFORMÁCII PRE
POUŽÍVATEĽOV, PREDNESENÝCH AGENTÚROU EMEA**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ PREHĽAD ODBORNÉHO HODNOTENIA PRÍPRAVKU CRESTOR 5 mg (pozri prílohu I)

Rosuvastatín (Crestor) 10 mg je v súčasnosti vo väčšine členských štátov registrovaný ako počiatočná a udržiavacia dávka s prijateľným pomerom rizika a prínosu. Aktuálne informácie z klinických skúšaní a údaje získané po uvedení lieku na trh neposkytujú podklady na zmenu tohto hodnotenia alebo na odporúčenie konkrétnych zmien a doplnkov k informácii pre predpisovanie na túto dávkovaciu úroveň.

Rozdiel v hypolipemickej účinnosti medzi rosuvastatínom 5 mg a 10 mg je rovnaký ako sa predpokladá u statínov, tj. zdvojenie dávky z 5 mg na 10 mg (buď ako počiatočná dávka, alebo pomocou titrácie na vyššiu dávku) vedie k priemernému prírastkovému poklesu LDL-C o 6 %, z priemeru o 41 % na 47 %. Vyhodnotenie významu tohto prírastkového poklesu je komplexné a musí sa vziať do úvahy celý rad dôkazov, ktoré sú k dispozícii z klinických skúšaní zameraných na klinické výsledné ukazovatele u tejto triedy látok. To sa odráža v dostupných liečebných usmerneniach vydaných odbornými spoločnosťami. Dostupné údaje nedovoľujú urobiť záver o všeobecnej prahovej hodnote, pod ktorú je už ďalšie znižovanie LDL-C zbytočné. Potenciálny význam potreby zníženia LDL-C o viac ako 45 %, a to by sa mohlo vziať do úvahy pri individualizovanom výbere počiatočnej dávky, už bol potvrdený výborom CHMP pre ostatné lieky tejto skupiny.

Celkové skúsenosti s rosuvastatínom 5 mg sú obmedzenejšie ako s dávkou 10 mg, avšak dostupné klinické informácie a údaje získané po uvedení lieku na trh nepodporujú významný bezpečnostný prínos v skupine s dávkou 5 mg oproti dávke 10 mg. Neexistujú údaje, ktoré by podporovali výraznejší dávkovací vzťah u nežiaducich účinkov (myopatia, hepatotoxicita) pre rosuvastatín v porovnaní s ostatnými statínmi. Nepovažuje sa za potrebné bežne vyžadovať vyšší pomer medzi počiatočnou dávkou a maximálnou dávkou u rosuvastatínu (20 mg v bežnej cieľovej populácii a 40 mg u vybraných pacientov), než ktorý sa vyžaduje pre ostatné statíny hodnotené výborom CHMP (simvastatín, pravastatín). Voľba počiatočnej dávky by mala skôr vziať do úvahy potenciálne bezpečnostné obavy u jednotlivého pacienta, založené na príklade na jeho citlivosti na nežiaduce reakcie a ďalej farmakokinetické dôvody.

Na záverom je možné povedať, že pomer rizika a prínosu je priaznivý pre Crestor 5 alebo Crestor 10 mg, ako alternatívnej počiatočnej dávky. Pri voľbe počiatočnej dávky u konkrétneho pacienta je potrebné vziať do úvahy hľadiská účinnosti a bezpečnosti, ako je podrobne uvedené v SPC.

ODÔVODNENIE NÁVRHOV ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Na základe zistenia, že

- ⇒ denná dávka prípravku Crestor 10 mg vedie k väčšiemu zníženiu LDL-C v porovnaní s dávkou 5 mg
- ⇒ na základe údajov získaných po uvedení prípravku na trh alebo údajov z klinických štúdií nie je zrejmý významný rozdiel medzi dávkou 5 mg and 10 mg z hľadiska bezpečnosti či znášanlivosti

sme dospeli k záveru, že pomer rizika a prínosu je priaznivý pre Crestor 5 alebo Crestor 10 mg, ako alternatívnej počiatočnej dávky. Pri voľbe počiatočnej dávky u konkrétneho pacienta je potrebné vziať do úvahy hľadiská účinnosti a bezpečnosti, ako je podrobne uvedené v SPC.

PRÍLOHA III
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Crestor 5 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 5 mg rosuvastatínu (ako rosuvastatín vápenatý).

Pomocné látky, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Okrúhle tablety žltej farby s vyrytým označením „ZD4522“ a „5“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Primárna hypercholesterolémia (typu IIa vrátane heterozygótnej formy familiárnej hypercholesterolémie), alebo zmiešaná dyslipidémia (typu IIb) - ako doplnok diéty v prípadoch, keď odpoveď na diétu a inú nefarmakologickú liečbu (napr. telesná aktivita, zníženie hmotnosti) nie je dostatočná.

Homozygótna familiárna hypercholesterolémia - ako doplnok diéty a inej liečby na zníženie hladiny lipidov (napr. LDL aferéza), alebo ak tieto postupy nie sú vhodné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

Crestor sa môže podávať v ktoromkoľvek dennom čase, s jedlom alebo bez jedla.

Podávanie deťom

Bezpečnosť a účinnosť u detí nebola hodnotená. Skúsenosti s podávaním lieku detským pacientom sú obmedzené na malý počet detí (vo veku 8 rokov a viac) s homozygótnou formou familiárnej hypercholesterolémie. Preto sa v súčasnosti podávanie lieku Crestor deťom neodporúča.

Podávanie starším osobám

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

Podávanie pacientom s obličkovou nedostatočnosťou

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebné upravovať dávku. U pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) je odporúčaná začiatková dávka 5 mg. Dávka 40 mg je kontraindikovaná u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek. Podávanie lieku Crestor pacientom s ťažkým poškodením funkcie obličiek je kontraindikované pre všetky dávky. (Pozri časť 4.3 Kontraindikácie a časť 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

Podávanie pacientom s poruchou funkcie pečene

U pacientov s Child-Pughovým skóre 7 a nižším sa nezaznamenalo žiadne zvýšenie systémovej expozície rosuvastatínu. Zvýšenie systémovej expozície sa však pozorovalo u pacientov s Child-Pughovým skóre 8 a 9 (pozri časť 5.2 Farmakokinetické vlastnosti). U týchto pacientov je potrebné zhodnotiť funkciu obličiek (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní). Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním rosuvastatínu pacientom s Child-Pughovým skóre nad 9. Crestor je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene (pozri časť 4.3 Kontraindikácie).

Rasa

U pacientov japonského a čínskeho pôvodu sa pozorovala zvýšená systémová expozícia (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní a časť 5.2 Farmakokinetické vlastnosti). Odporúčaná začiatková dávka pre pacientov japonského a čínskeho pôvodu je 5 mg. Dávka 40 mg je kontraindikovaná u pacientov japonského a čínskeho pôvodu (pozri časť 4.3 Kontraindikácie a 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

Podávanie pacientom s predispozíciou pre vznik myopatie

Odporúčaná začiatková dávka je 5 mg u pacientov s predispozičnými faktormi pre vznik myopatie (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

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

4.3 Kontraindikácie

Crestor je kontraindikovaný:

- u pacientov s precitlivosťou na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok
- u pacientov s aktívnym ochorením pečene, vrátane nevyšetreného pretrvávajúceho zvýšenia sérových transamináz a akéhokoľvek zvýšenia sérových transamináz nad trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt (ULN)
- u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- u pacientov s myopatiou
- u pacientov, ktorí súbežne užívajú cyklosporín
- počas tehotenstva a laktácie a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú primeranú antikoncepciu.

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

- stredne ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min)
- hypotyreoidizmus
- osobná alebo rodinná anamnéza dedičných muskulárnych porúch
- predchádzajúca anamnéza muskulárnej toxicity po podaní iných inhibítorov HMG-CoA reduktázy alebo fibrátov

- nadmerné požívanie alkoholu
- okolnosti, pri ktorých môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hladín
- pacienti japonského a čínskeho pôvodu
- súbežné užívanie fibrátov.

(Pozri časti 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, 4.5 Liekové a iné interakcie a 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na obličky

U pacientov, ktorí dostávali vyššie dávky lieku Crestor, najmä 40 mg, sa pri vyšetrení moča, vykonanom pomocou diagnostických prúžkov, zistila proteinúria, ktorá bola väčšinou tubulárneho pôvodu a mala prechodný alebo intermitentný charakter. Proteinúria nepredznamenávala akútne alebo progresívne ochorenie obličiek (pozri časť 4.8. Nežiaduce účinky). U pacientov liečených dávkou 40 mg je vhodné zvážiť zaradenie sledovania obličkových funkcií do rutinných kontrol.

Účinky na kostrový sval

U pacientov užívajúcich Crestor v akýchkoľvek dávkach, najmä v dávkach vyšších ako 20 mg, boli hlásené účinky na kostrový sval, akými sú napr. myalgia, myopatia a v zriedkavých prípadoch rabdomyolýza.

Stanovovanie kreatínkinázy

Kreatínkináza (CK) sa nemá stanovovať po fyzickej námahe, alebo ak jestvuje iná možná príčina zvýšenia hodnoty CK, ktorá môže skresliť výsledok. Ak sú východiskové hodnoty CK významne zvýšené ($>5 \times \text{ULN}$), je treba vykonať potvrdzujúci test v priebehu 5-7 dní. Ak opakovaný test potvrdí CK $>5 \times \text{ULN}$, liečba sa nemá začať.

Pred liečbou

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

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

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

Počas liečby

Pacientov je treba požiadať, aby okamžite hlásili nevysvetliteľné bolesti svalov, slabosť alebo krče, najmä ak sú spojené s nevoľnosťou alebo horúčkou. U týchto pacientov je potrebné stanoviť hladinu kreatínkinázy. Ak dôjde k výraznému vzostupu hladiny kreatínkinázy ($>5 \times \text{ULN}$), alebo ak sú muskulárne symptómy závažné, prípadne spôsobujú ťažkosti počas dňa (aj keď sú hodnoty CK $\leq 5 \times \text{ULN}$), liečba sa musí vysadiť. Po úprave symptómov a hodnôt CK sa má zvážiť opätovné podávanie Crestoru alebo alternatívneho inhibítora HMG-CoA reduktázy v najnižšej dávke a pacienta je treba starostlivo sledovať. Pravidelné sledovanie hodnôt CK u asymptomatických pacientov nie je potrebné.

V klinických skúškach s liekom Crestor sa u malého počtu pacientov užívajúcich Crestor súbežne s inou terapiou nepreukázalo zosilnenie účinkov na kostrový sval. Avšak u pacientov, ktorí užívali iné

inhibítory HMG-CoA reductázy spolu s derivátmi kyseliny fibrovej vrátane gemfibrozilu, s cyklosporínom, kyselinou nikotínovou, azolovými antimykotikami, inhibítormi proteáz a makrolidovými antibiotikami sa pozoroval zvýšený výskyt myozitídy a myopatie. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, ak sa podáva súbežne s niektorými inhibítormi HMG-CoA reductázy. Preto kombinácia Crestoru a gemfibrozilu sa neodporúča. Prínos ďalšej úpravy hladín lipidov súbežným podávaním Crestoru s fibrátmi alebo niacínom by mal prevýšiť potenciálne riziká takýchto kombinácií. Užívanie Crestoru v dávke 40 mg súbežne s fibrátmi je kontraindikované. (Pozri časť 4.5 Liekové a iné interakcie a časť 4.8 Nežiaduce účinky).

Crestor sa nemá podávať pacientom s akútnym závažným ochorením naznačujúcim myopatiu, alebo s predispozíciou na vznik obličkovej nedostatočnosti v dôsledku rabdomyolýzy (napr. sepsa, hypotenzia, veľké chirurgické zákroky, trauma, závažné metabolické, endokrinné a elektrolytové poruchy; alebo nekontrolované krče).

Účinky na pečeň

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

Pred začiatkom liečby a 3 mesiace po jej nasadení sa odporúča vykonať funkčné testy pečene. Liečba sa má prerušiť alebo dávkovanie znížiť, ak je hladina sérových transamináz 3-krát vyššia ako horná hranica normálnych hodnôt.

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

Rasa

Farmakokinetické štúdie preukázali zvýšenú expozíciu u pacientov japonského a čínskeho pôvodu v porovnaní s belochmi, kaukazskou rasou (pozri časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania a časť 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

4.5 Liekové a iné interakcie

Cyklosporín: Počas súbežného podávania Crestoru a cyklosporínu boli hodnoty AUC rosuvastatínu v priemere 7-násobne vyššie v porovnaní s hladinami pozorovanými u zdravých dobrovoľníkov (pozri časť 4.3 Kontraindikácie).

Súbežné podávanie Crestoru a cyklosporínu nemalo vplyv na koncentrácie cyklosporínu v plazme.

Antagonisti vitamínu K: Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA reductázy, môže nasadenie terapie alebo zvyšovanie dávky Crestoru u pacientov súbežne liečených antagonistami vitamínu K (napr. warfarín) viesť k zvýšeniu INR (International Normalised Ratio). Prerušenie podávania alebo zníženie dávky lieku Crestor môže viesť k zníženiu INR. Za takýchto okolností je vhodné kontrolovať INR.

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

Na základe údajov zo špecifických interakčných štúdií sa nepredpokladajú žiadne farmakokineticky relevantné interakcie s fenofibrátom, farmakodynamické interakcie sa však vyskytnúť môžu. Gemfibrozil, fenofibrát, iné fibráty a niacín (kyselina nikotínová) v dávkach znižujúcich lipidy (≥ 1 g/deň) zvyšujú riziko myopatie, ak sa podávajú súbežne s inhibítormi HMG-CoA reductázy - pravdepodobne preto, že môžu spôsobiť myopatiu aj pri samostatnom podaní. Súbežné podávanie dávky 40 mg s fibrátmi je kontraindikované (pozri časť 4.3 Kontraindikácie a časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní). Títo pacienti majú tiež začať liečbu dávkou 5 mg.

Antacidá: Súbežné podávanie Crestoru a suspenzie antacid obsahujúcej hydroxid hlinitý a horečnatý viedlo k poklesu plazmatických koncentrácií rosuvastatínu približne o 50%. Tento účinok sa však zmiernil, ak sa antacidum podalo 2 hodiny po podaní lieku Crestor. Klinický význam tejto interakcie sa neskúmal.

Erytromycín: Súbežné podávanie Crestoru a erytromycínu viedlo k 20% poklesu AUC (0-t) a k 30% zníženiu hodnoty $C_{\max}$ rosuvastatínu. Príčinou tejto interakcie môže byť zvýšenie motility čreva vyvolané erytromycínom.

Perorálne kontraceptíva/substitučná hormonálna liečba (HRT): Súbežné podávanie Crestoru a perorálnych kontraceptív viedlo k vzostupu AUC etinylestradiolu o 26% a norgestrelu o 34%. Takéto zvýšenie hladín v plazme je treba vziať do úvahy pri určení dávok perorálneho kontraceptíva. U pacientok užívajúcich súbežne Crestor a substitučnú hormonálnu liečbu nie sú dostupné farmakokinetické údaje, a preto sa nedá vylúčiť, že môže dôjsť k podobnému efektu. Takáto kombinácia sa však podávala veľkému počtu žien v klinických štúdiách a bola dobre tolerovaná.

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

Enzýmy cytochrómu P450: Výsledky skúšok *in vitro* a *in vivo* ukázali, že rosuvastatín nie je inhibítorom ani induktorom izoenzýmov cytochrómu P450. Navyše, rosuvastatín je slabým substrátom pre tieto izoenzýmy. Medzi rosuvastatínom a flukonazolom (inhibítor CYP2C9 a CYP3A4), alebo ketokonazolom (inhibítor CYP2A6 a CYP3A4) sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné interakcie. Súbežné podávanie itraconazolu (inhibítor CYP3A4) a rosuvastatínu viedlo k 28% zvýšeniu AUC rosuvastatínu. Takéto malé zvýšenie sa nepovažuje za klinicky významné. Liekové interakcie v súvislosti s metabolizmom sprostredkovaným cytochrómom P450 sa preto neočakávajú.

4.6 Gravidita a laktácia

Crestor je kontraindikovaný počas gravidity a laktácie.

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby.

Keďže cholesterol a iné produkty jeho biosyntézy sú pre vývoj plodu nenahradiateľné, potenciálne riziká vyplývajúce z inhibície HMG-CoA reduktázy prevažujú nad výhodami liečby počas gravidity. Štúdie na zvieratách poskytli obmedzené dôkazy reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti). Ak počas užívania tohto lieku pacientka otehotnie, liek je potrebné okamžite vysadiť. U potkanov sa rosuvastatín vylučuje do mlieka. O vylučovaní do materského mlieka u ľudí nie sú žiadne údaje (pozri časť 4.3 Kontraindikácie).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

Súdiac podľa farmakodynamických vlastností, Crestor pravdepodobne neovplyvňuje túto schopnosť. Pri riadení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že počas liečby sa môže objaviť závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky pozorované v súvislosti s podávaním Crestoru sú spravidla mierne a prechodné.

V kontrolovaných klinických skúškach menej ako 4% pacientov liečených Crestorom ukončilo účasť v štúdiu kvôli nežiaducim účinkom.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je usporiadaná nasledovne: časté ($> 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($> 1/1000$, $< 1/100$); zriedkavé ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$);

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy, závrat

Gastrointestinálne poruchy

Časté: zápcha, nauzea, bolesť brucha

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: pruritus, vyrážka a žihľavka

Poruchy kostrového svalstva, spojivových tkanív a kostí

Časté: myalgia

Zriedkavé: myopatia a rabdomyolýza

Celkové poruchy

Časté: asténia

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

Účinky na obličky: U pacientov užívajúcich Crestor sa pri vyšetrení moča, vykonanom pomocou diagnostických prúžkov, zistila proteinúria väčšinou tubulárneho pôvodu. Zmena z negatívneho alebo stopového nálezu bielkoviny v moči na ++ alebo viac v určitom časovom úseku liečby sa pozorovala pri podávaní lieku Crestor 10 a 20 mg u menej ako 1% prípadov, pri podávaní lieku Crestor 40 mg približne u 3%. Pri podávaní 20 mg lieku Crestor sa zistilo malé zvýšenie proteinúrie (z negatívneho alebo stopového nálezu na +). Počas ďalšej liečby došlo vo väčšine prípadov k spontánnemu zníženiu, resp. k vymiznutiu proteinúrie a tento nález nepredznamenal akútne alebo progresívne ochorenie obličiek.

Účinky na kostrový sval: U pacientov užívajúcich Crestor v akýchkoľvek dávkach, najmä v dávkach vyšších ako 20 mg, boli hlásené účinky na kostrový sval, akými sú napr. myalgia, myopatia a v zriedkavých prípadoch rabdomyolýza.

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

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

Crestor znižuje zvýšenú koncentráciu LDL-cholesterolu, koncentráciu celkového cholesterolu, triglyceridov a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Znižuje tiež hladiny ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (pozri Tabuľku 1). Crestor tiež znižuje vzájomný pomer LDL-C/HDL-C, celkového C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a pomer ApoB/ApoA-I.

Tabuľka 1 Dávково závislá odpoveď u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou (typ IIa a IIb) (upravené priemerné percento zmien v porovnaní s východiskovými hodnotami)

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

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

Klinická účinnosť

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

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

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

V rámci titrovania vhodnej sily lieku v otvorenej štúdií sa hodnotila odpoveď 42 pacientov s homozygótnou formou familiárnej hypercholesterolémie na Crestor 20 - 40 mg. V celkovej populácii sa dosiahlo priemerné zníženie hladín LDL-C o 22%.

V klinických skúškach, do ktorých bol zaradený obmedzený počet pacientov, sa preukázalo, že Crestor má v kombinácii s fenofibrátom aditívny účinok na znižovanie hladiny triglyceridov a v kombinácii s niacinom na zvyšovanie hladiny HDL-C. (Pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Nakoľko štúdie mortality a morbidity s Crestorom ešte prebiehajú, zatiaľ nie je preukázané, že by mal rosuvastatín preventívny účinok na sprievodné komplikácie lipidových abnormalít akými sú napr. koronárne ochorenia.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

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

Špeciálne populácie:

Vek a pohlavie: Farmakokinetika rosuvastatínu nie je klinicky relevantne ovplyvnená vekom ani pohlavím.

Rasa: Farmakokinetické štúdie preukázali približne dvojnásobné zvýšenie strednej hodnoty AUC u japonských pacientov, žijúcich v Japonsku a u čínskych pacientov, žijúcich v Singapure v porovnaní so západnou kaukazskou rasou. Príspevok environmentálnych a genetických faktorov k týmto pozorovaným rozdielom nebol zistený. Populačná farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike medzi belochmi (kaukazská rasa) a černochochmi.

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V pre- a postnatálnych skúškach na potkanoch svedčilo zníženie počtu vrhov, hmotnosti vrhov a prežívania mláďat o reprodukčnej toxicite. Tieto účinky sa pozorovali pri systémovej expozícii matiek toxickým dávkam, ktoré niekoľkonásobne prevyšovali hladinu terapeutickú expozície.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Fosforečnan vápenatý
Krospovidón
Magneziumstearát

Obal tablety

Monohydrát laktózy
Hypromelóza
Triacetín
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blistre: Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Uchovávať v pôvodnom obale.
HDPE liekovky: Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Obal udržujte dôkladne uzatvorený.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al laminované/Al fóliové blistre: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 a 100 tabliet.
HDPE liekovky: 30 a 100 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom a likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

<Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne>

{Meno a adresa}

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

<Má byť vyplnené národne>

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

<Má byť vyplnené národne>

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU