

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mertenil 10 mg potahované tablety

Mertenil 15 mg potahované tablety

Mertenil 20 mg potahované tablety

Mertenil 30 mg potahované tablety

Mertenil 40 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Mertenil 10 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje rosuvastatinum 10 mg (jako rosuvastatinum calcicum).

Mertenil 15 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje rosuvastatinum 15 mg (jako rosuvastatinum calcicum).

Mertenil 20 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje rosuvastatinum 20 mg (jako rosuvastatinum calcicum).

Mertenil 30 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje rosuvastatinum 30 mg (jako rosuvastatinum calcicum).

Mertenil 40 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje rosuvastatinum 40 mg (jako rosuvastatinum calcicum).

Pomocná látka se známým účinkem:

Mertenil 10 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje 87,0 mg monohydrátu laktosy.

Mertenil 15 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje 130,5 mg monohydrátu laktosy.

Mertenil 20 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje 174,0 mg monohydrátu laktosy.

Mertenil 30 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje 261,0 mg monohydrátu laktosy.

Mertenil 40 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje 348,0 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Mertenil 10 mg potahované tablety: bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní, potahovaná tableta označená na jedné straně "C34".

Průměr: přibližně 7,0 mm, tloušťka: 3,3 – 4,2 mm.

Mertenil 15 mg potahované tablety: bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní, potahovaná tableta označená na jedné straně "C37".

Průměr: přibližně 8,0 mm, tloušťka: 4,1 – 4,6 mm.

Mertenil 20 mg potahované tablety: bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní, potahovaná tableta označená na jedné straně "C35".

Průměr: přibližně 9,0 mm, tloušťka: 4,2 – 4,9 mm.

Mertenil 30 mg potahované tablety: bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní, potahovaná tableta označená na jedné straně "C38".

Průměr: přibližně 10,0 mm, tloušťka: 5,5 – 6,2 mm.

Mertenil 40 mg potahované tablety: bílá až téměř bílá, podlouhlá, potahovaná tableta označená na jedné straně "C36".

Délka: přibližně 15,5 mm, šířka: přibližně 8,0 mm, tloušťka: 4,5 – 5,5 mm.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

#### *Léčba hypercholesterolemie*

Dospělí, dospívající a děti od 6 let s primární hypercholesterolemií (typ IIa mimo heterozygotní familiární hypercholesterolemie) nebo se smíšenou dyslipidemií (typ IIb) jako doplněk k dietním opatřením v případech, kdy odpověď na samotnou dietu a další nefarmakologické metody (např. tělesnou aktivitu, redukci hmotnosti) není uspokojivá.

Dospělí, dospívající a děti od 6 let s homozygotní familiární hypercholesterolemií 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 je třeba pacienta nastavit na standardní hypolipidemickou dietu, která by měla pokračovat i v průběhu farmakologické léčby.

#### Dávkování

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

#### *Léčba hypercholesterolemie*

Doporučená počáteční dávka je 5 nebo 10 mg rosuvastatinu perorálně jednou denně u pacientů, kteří ještě statiny neužívali i u pacientů, kteří přecházejí z jiného inhibitoru HMG-CoA reduktázy. Počáteční dávka se má zvolit na základě hladiny cholesterolu pacienta a budoucího rizika kardiovaskulárních chorob 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 k množícím se hlášením nežádoucích účinků s dávkou 40 mg ve srovnání s nižšími dávkami (viz bod 4.8) přichází v úvahu finální titrace dávky až na 30 mg nebo do maximální dávky 40 mg pouze u pacientů s těžkou hypercholesterolemií s vysokým kardiovaskulárním rizikem (zejména familiární hypercholesterolemií), u kterých nebylo při podávání dávky 20 mg dosaženo léčebného cíle a tyto pacienti mají být pravidelně sledováni (viz bod 4.4).

Doporučuje se kontrola u specialisty v případě, že se přechází na dávku 30 mg nebo 40 mg.

Dávky rosuvastatinu 5 mg nejsou u tohoto léčivého přípravku k dispozici.

### *Prevence kardiovaskulárních příhod*

Ve studii hodnotící snížení kardiovaskulárního rizika byla podávána dávka 20 mg denně (viz bod 5.1).

#### *Pediatrická populace*

Pediatrické použití přípravku má být vyhrazeno pouze specialistům.

Děti a dospívající ve věku 6 až 17 let (stadium podle Tannera < II-V)

#### Heterozygotní familiární hypercholesterolemie

U dětí a dospívajících s heterozygotní familiární hypercholesterolemií je doporučena počáteční dávka 5 mg denně.

- U dětí ve věku 6 až 9 let s familiární hypercholesterolemií je doporučena dávka v rozmezí 5-10 mg perorálně jednou denně. U této věkové kategorie nebyla studována bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 10 mg.
- U dětí ve věku od 10 do 17 let s familiární hypercholesterolemií je doporučena dávka v rozmezí 5-20 mg perorálně jednou denně. U této věkové kategorie nebyla studována bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 20 mg.

Titrace dávky se má provádět u pediatrických pacientů podle individuální odpovědi a snášenlivosti, jak se doporučuje v pediatrických léčebných doporučeních (viz bod 4.4). Před zahájením léčby rosuvastatinem mají děti a dospívající dodržovat standardní cholesterol snižující dietu; tato dieta má pokračovat i v průběhu léčby rosuvastatinem.

#### Homozygotní familiární hypercholesterolemie

Doporučená maximální dávka u dětí ve věku od 6 do 17 let s homozygotní familiární hypercholesterolemií je 20 mg jednou denně.

Doporučená počáteční dávka je 5 až 10 mg jednou denně podle věku, tělesné hmotnosti a předchozí zkušenosti s použitím statinů. Dávka má být dále titrována podle individuální odpovědi a tolerance pediatrickými pacienty, jak je popsáno v doporučeních pro pediatrickou populaci (viz bod 4.4), až na maximální dávku 20 mg jednou denně. Děti a dospívající mají dodržovat standardní cholesterol snižující dietu před zahájením léčby rosuvastatinem a v této dietě pokračovat v průběhu léčby rosuvastatinem.

U této populace existují pouze omezené zkušenosti s dávkami jinými než 20 mg.

Potahované tablety 30 a 40 mg nejsou vhodné k použití u pediatrických pacientů.

#### Děti mladší než 6 let

Bezpečnost a účinnost použití u dětí mladších než 6 let nebyla studována. Z tohoto důvodu se nedoporučuje podávat přípravek Mertenil dětem mladším než 6 let.

### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je doporučena počáteční dávka 5 mg. Dávky 30 a 40 mg jsou u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin kontraindikovány. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin je podávání přípravku Mertenil kontraindikováno pro všechny dávky (viz bod 4.3 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

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). U těchto pacientů je třeba posoudit funkci ledvin (viz bod 4.4). Nejsou zkušenosti s podáváním rosuvastatinu pacientům s Child-Pughovým skóre nad 9. Přípravek Mertenil je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater (viz bod 4.3).

#### *Rasa*

U asijských pacientů byla pozorována zvýšená systémová expozice (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). Doporučovaná počáteční dávka u těchto pacientů je 5 mg. Dávky 30 a 40 mg jsou kontraindikovány u pacientů asijského původu.

#### *Genetický polymorfismus*

Specifické typy geneticky podmíněného polymorfismu mohou vést k vyšší expozici rosuvastatinu (viz bod 5.2). U pacientů s takovými známými typy polymorfismu se doporučuje podávat nižší denní dávku rosuvastatinu.

#### *Predispoziční faktory k myopatii*

Doporučovaná počáteční dávka u pacientů s predispozičními faktory k myopatii je 5 mg (viz bod 4.4). Dávky 30 a 40 mg jsou u některých z těchto pacientů kontraindikovány (viz bod 4.3).

#### *Souběžná léčba*

Rosuvastatin je substrátem pro různé transportní proteiny (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rhabdomyolýzy) se zvyšuje, pokud je rosuvastatin podáván souběžně s některými léčivými přípravky, které mohou zvýšit plasmatické koncentrace rosuvastatinu v důsledku interakce s těmito transportními proteiny (např. cyklosporin a některé inhibitory proteáz včetně kombinací ritonavir a atazanavir, lopinavir a/nebo tipranavir; viz body 4.4 a 4.5). Doporučuje se, aby se předepisující lékař seznámil s relevantními informacemi o léčivých přípravcích, pokud uvažuje o souběžném podávání těchto přípravků s přípravkem Mertenil. Pokud je to možné, je třeba zvážit alternativní možnosti léčby a pokud to není možné, pak zvážit dočasné přerušování léčby rosuvastatinem. V případech, kdy je souběžná léčba těmito přípravky s rosuvastatinem nevyhnutelná, je nutné pečlivě zvažovat poměr prospěchu a rizika souběžné léčby a úpravu dávkování rosuvastatinu (viz bod 4.5).

#### Způsob podání

Přípravek Mertenil lze podávat kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo bez jídla.

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Mertenil je kontraindikován:

- u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- u pacientů s aktivním onemocněním jater, včetně přetrvávající nevysvětlené zvýšené koncentrace sérových transamináz a při zvýšení transamináz nad trojnásobek horní hranice normy (ULN).
- u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).
- u pacientů s myopatií.
- u pacientů, kteří užívají cyklosporin.
- po dobu těhotenství a kojení a u žen ve fertilním věku bez přiměřených kontracepčních opatření.

Dávky 30 a 40 mg jsou kontraindikovány u pacientů s predispozicí k myopatii/rhabdomyolýze, např. u pacientů:

- se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min)

- s hypofunkcí štítné žlázy
- s osobní nebo rodinnou anamnézou dědičných muskulárních poruch
- s předcházející anamnézou muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy nebo fibrátů
- nadměrně požívajících alkohol
- u kterých může dojít k vzestupu plasmatických hladin
- asijského původu
- současně 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 rosuvastatin ve vyšších dávkách, především 40 mg, byla při vyšetření moči diagnostickými proužky zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu. Nález byl ve většině případů přechodného nebo intermitentního charakteru. Proteinurie nebyla predikcí akutního či progresivního onemocnění ledvin (viz bod 4.8). Během poregistračního sledování byla četnost hlášení nežádoucích účinků vyšší u dávek 40 mg. U pacientů léčených dávkou 30 nebo 40 mg je vhodné zvážit zařazení sledování funkce ledvin do rutinních kontrol.

##### Účinky na kosterní sval:

Při podávání rosuvastatinu ve všech dávkách, zvláště pak v dávkách > 20 mg byly hlášeny nežádoucí účinky na kosterní sval, např. myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýza. Velmi vzácně byl hlášen výskyt rhabdomyolýzy při užívání ezetimibu v kombinaci s inhibitory HMG-CoA reductázy. Není možné vyloučit farmakodynamickou interakci a je třeba opatrnost při současném použití (viz bod 4.5).

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy, je četnost hlášení výskytu rhabdomyolýzy v souvislosti rosuvastatinem v poregistračním sledování vyšší u dávky 40 mg.

##### Stanovení kreatinkinázy

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

##### Před léčbou

Přípravek Mertenil, podobně jako jiné inhibitory HMG-CoA reductázy, je třeba předepisovat s opatrností pacientům s predispozičními faktory k myopatii/rhabdomyolýze, jakými jsou např.:

- porucha funkce ledvin
- hypofunkce štítné žlázy
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičných svalových poruch
- předcházející anamnéza muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy nebo fibrátů
- nadměrné požívání alkoholu
- věk nad 70 let
- stavy, při kterých může dojít ke zvýšeným plasmatickým hladinám (viz body 4.2, 4.5 a 5.2).
- současné 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 s malátností a horečkou. U těchto pacientů je třeba stanovit hladinu kreatinkinázy (CK). Jestliže dojde k výraznému vzestupu hladiny kreatinkinázy ( $>5 \times \text{ULN}$ ), anebo jsou svalové příznaky závažné, případně působí problémy během dne (i když jsou hodnoty CK  $\leq 5 \times \text{ULN}$ ), je třeba léčbu přerušit. Po vymizení příznaků a úpravě hodnot CK je třeba zvážit opětovné zahájení léčby přípravkem Mertenil nebo alternativním inhibítorem HMG-CoA reduktázy v nejnižší dávce a důkladně pacienta sledovat. U asymptomatických pacientů není potřeba pravidelně sledovat hodnoty CK.

Výskyt imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu nebo po ukončení léčby některými statiny byl hlášen velmi vzácně. Klinicky je IMNM charakterizována perzistentní proximální svalovou slabostí a zvýšením sérové kreatinkinázy, které přetrvává navzdory přerušování léčby statiny

V klinických hodnoceních na malém počtu pacientů nebylo v kombinaci rosuvastatinu 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 antibiotiky, inhibitory proteáz a makrolidovými antibiotiky, byl pozorován zvýšený výskyt myozitidy a myopatií. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, jestliže se podává současně s některými inhibitory HMG-CoA reduktázy. Proto se nedoporučuje kombinace rosuvastatinu a gemfibrozilu. Přínos další úpravy hladin lipidů současným podáváním rosuvastatinu a fibrátů nebo niacinu by měl převýšit potenciální riziko těchto kombinací. Dávky 30 a 40 mg jsou kontraindikovány při současném užívání fibrátů (viz body 4.5 a 4.8).

Přípravek Mertenil se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících současně kyselinu fusidovou a statiny (viz od 4.5). Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů.

Léčbu statinem je možné znovu zahájit 7 dní po poslední dávce kyseliny fusidové.

Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit současné podávání statinu a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

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

### Účinky na játra

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je třeba věnovat při podávání přípravku Mertenil zvýšenou pozornost pacientům, kteří konzumují nadměrné množství alkoholu nebo mají v anamnéze onemocnění jater.

Před začátkem léčby a tři měsíce po jejím nasazení se doporučuje provést jaterní testy. Léčba přípravkem Mertenil 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 peregistračním sledování byla vyšší u dávek 40 mg.

U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypothyroidismem nebo nefrotickým syndromem, je třeba před započátkem léčby přípravkem Mertenil vyléčit základní onemocnění.

### Rasa

Výsledky farmakologických studií ukazují zvýšenou systémovou expozici u asijské populace ve

srovnání s příslušníky bílé (kavkazské) rasy (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

#### Inhibitory proteáz

U subjektů, kterým byl podáván rosuvastatin současně s různými inhibitory proteáz v kombinaci s ritonavirem, byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu. Vždy je třeba zvážit jak prospěch z léčby rosuvastatinem na snížení hladiny lipidů u HIV pacientů, kterým jsou podávány inhibitory proteáz, tak riziko zvýšených plasmatických koncentrací rosuvastatinu při zahájení léčby a zvyšování dávky rosuvastatinu u pacientů léčených inhibitory proteáz. Současné užívání s některými inhibitory proteáz se nedoporučuje, pokud nedojde k úpravě dávky rosuvastatinu (viz body 4.2 a 4.5).

#### Intolerance laktosy

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

#### Intersticiální plicní onemocnění

V souvislosti s některými statiny, zvláště při dlouhodobém použití, byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění (viz bod 4.8). Může se projevit jako dyspnoe, neproduktivní kašel a obecné zhoršení zdraví (únava, úbytek hmotnosti a horečka). V případě podezření na rozvoj intersticiálního plicního onemocnění, je třeba léčbu statiny přerušit.

#### Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukosy v krvi a u některých pacientů s vysokým rizikem vzniku diabetu, mohou vyvolat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad prospěchem léčby statiny - redukcí kardiovaskulárního rizika a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Pacienti se zvýšeným rizikem pro vznik hyperglykemie (glukosa nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Ve studii JUPITER byla hlášena celková frekvence výskytu diabetu mellitu 2,8% u pacientů léčených rosuvastatinem a 2,3% u pacientů léčených placebem, většinou u pacientů majících hodnoty glykemie nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l.

#### Pediatrická populace

Hodnocení linearity růstu (výšky), hmotnosti, BMI (indexu tělesné hmotnosti) a sekundárních znaků pohlavního dospívání podle Tannera u pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let, kteří užívali rosuvastatin, je omezeno na období 2 let. Po 2 letech léčby nebyl zjištěn vliv na růst, hmotnost, BMI nebo pohlavní dospívání (viz bod 5.1).

V klinické studii u dětí a dospívajících, 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**

#### Vliv současně podávaných léčivých přípravků na rosuvastatin

*Inhibitory transportních proteinů:* Rosuvastatin je substrátem pro některé transportní proteiny včetně hepatálního absorpčního proteinu OATP1B1 a efluxního transportéru BCRP. Současné podávání rosuvastatinu s léčivými přípravky, které inhibují tyto transportní proteiny, může vést ke zvýšeným plasmatickým koncentracím a zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.2, 4.4 a 4.5 Tabulka 1).

*Cyklosporin:* Současné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu vedlo k sedminásobnému zvýšení plasmatických koncentrací rosuvastatinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz tabulka 1). Rosuvastatin je kontraindikován u pacientů současně léčených cyklosporinem (viz bod 4.3). Současné

podávání nemělo vliv na plasmatické koncentrace cyklosporinu.

*Inhibitory proteáz:* Současné užívání rosuvastatinu a inhibitoru proteáz může značně zvýšit expozici rosuvastatinu, i když je přesný mechanismus interakce neznámý (viz tabulka 1). Například ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky bylo současné užívání 10 mg rosuvastatinu a kombinačního přípravku dvou inhibitorů proteáz (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) spojeno s 3násobným zvýšením AUC a 7násobným zvýšením  $C_{max}$  rosuvastatinu. Současné podávání rosuvastatinu a některých inhibitorů proteáz je možné pouze po pečlivém zvážení úpravy dávky rosuvastatinu na základě očekávaného zvýšení expozice rosuvastatinu (viz body 4.2, 4.4 a 4.5 tabulka 1).

*Gemfibrozil a další přípravky na snížení lipidů:* Současné podávání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo ke zdvojnásobení hodnot  $C_{max}$  a AUC rosuvastatinu (viz bod 4.4).

Na základě údajů získaných z interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná interakce s fenofibrátem, avšak mohou nastat farmakodynamické interakce. Gemfibrozil, fenofibrát, další fibráty a dávky niacinu (kyseliny nikotinové), které snižují hladinu lipidů ( $\geq 1\text{g}/\text{den}$ ), zvyšují riziko myopatie při podávání současně s inhibitorem HMG-CoA reductázy pravděpodobně proto, že mohou vyvolat myopatii, i když se podávají samostatně. Dávky 30 a 40 mg jsou kontraindikovány při současném užívání fibrátu (viz body 4.3 a 4.4). Počáteční dávka u těchto pacientů má být 5 mg.

*Ezetimib:* Současné užívání 10 mg rosuvastatinu a 10 mg ezetimibu vedlo k 1,2násobnému zvýšení AUC rosuvastatinu u pacientů s hypercholesterolemií (viz tabulka 1) Farmakodynamické interakce, vyjádřené jako nežádoucí účinky, mezi rosuvastatinem a ezetimibem však nemohou být vyloučeny (viz bod 4.4).

*Antacida:* Současné podávání rosuvastatinu 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 rosuvastatinu. Klinický význam této interakce se nezkoumal.

*Erythromycin:* Současné podávání rosuvastatinu 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.

*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. Z tohoto důvodu se interakce na podkladě metabolismu zprostředkovaného cytochromem P450 neočekávají. Mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) nebyly pozorovány žádné interakce.

### **Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu (viz též tabulka 1)**

Pokud je nutné souběžně podávat rosuvastatin s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že zvyšují expozici rosuvastatinu, musí být dávkování rosuvastatinu upraveno. Doporučuje se, aby se předepisující lékař seznámil s relevantními informacemi o léčivých přípravcích, pokud uvažuje o souběžném podávání těchto přípravků s přípravkem Mertenil. V případě, že je očekávané zvýšení expozice rosuvastatinu (AUC) přibližně 2násobné a vyšší, podává se úvodní dávka rosuvastatinu 5 mg. Maximální denní dávka rosuvastatinu se upraví tak, aby očekávaná expozice rosuvastatinu nepřekročila expozici při podávání rosuvastatinu 40 mg podávaného bez interagujících léčivých přípravků, např. 20 mg rosuvastatinu s gemfibrozilem (1,9násobné zvýšení) a 10 mg rosuvastatinu v kombinaci s ritonavirem/atazanavirem (3,1násobné zvýšení).

**Tabulka 1. Vliv současně podávaných léčivých přípravků na expozici rosuvastatinu (AUC; v pořadí snižující se velikosti) z publikovaných klinických studií**

Dávkovací režim interagujícího léčiva	Dávkovací režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
cyklosporin 75 mg BID až 200 mg BID, 6	10 mg OD, 10 dnů	7,1násobný ↑



měsíců		
regorafenib 160 mg OD, 14 dnů	5 mg, jednorázově	3,8násobný ↑
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dnů	10 mg, jednorázově	3,1násobný ↑
simeprevir 150 mg OD, 7 dnů	10 mg, jednorázově	2,8násobný ↑
velpatasvir 10 mg OD	10 mg, jednorázově	2,7násobný ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dnů	5 mg, jednorázově	2,6násobný ↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dnů	10 mg, jednorázově	2,3násobný ↑
glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dnů	5 mg OD, 7 dnů	2,2násobný ↑
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dnů	20 mg OD, 7 dnů	2,1násobný ↑
klopidogrel 300 mg iniciační dávka, pokračovací dávka 75 mg za 24 hodin	20 mg, jednorázově	2násobný ↑
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
eltrombopag 75 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,6násobný ↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dnů	10 mg OD, 7 dnů	1,5násobný ↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑
dronedaron 400 mg BID	Není známo	1,4násobný ↑
itakonazol 200 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑**
ezetimib 10 mg OD, 14 dnů	10 mg OD, 14 dnů	1,2násobný ↑**
fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dnů	10 mg, jednorázově	↔
aleglitazar 0,3 mg, 7 dnů	40 mg, 7 dnů	↔
silymarin 140 mg TID, 5 dnů	10 mg, jednorázově	↔
fenofibrát 67 mg TID, 7 dnů	10 mg, 7 dnů	↔
rifampicin 450 mg OD, 7 dnů	20 mg, jednorázově	↔
ketokonazol 200 mg BID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	↔
flukonazol 200 mg OD, 11 dnů	80 mg, jednorázově	↔
erythromycin 500 mg QID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	20% ↓
baikalín 50 mg TID, 14 dnů	20 mg, jednorázově	47% ↓

\*Údaje uvedené jako x-násobek představují poměr mezi současným podáváním a samotným

rosuvastatinem. Údaje uvedené jako % změna představují % rozdíl vzhledem k samotnému rosuvastatinu.

Zvýšení je uvedeno jako “↑”, beze změny jako “↔”, snížení jako “↓”.

\*\*Bylo provedeno několik interakčních studií s různými dávkami rosuvastatinu, tabulka ukazuje nejvýznamnější poměr.

OD = jednou denně; BID = dvakrát denně; TID = třikrát denně; QID = čtyřikrát denně

#### Vliv rosuvastatinu na současně podávané léčivé přípravky

*Antagonisté vitamínu K:* Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy může zahájení léčby či zvýšení dávky rosuvastatinu u pacientů současně léčených antagonisty vitamínu K (např. warfarin nebo jiná kumarinová antikoagulancia) vést ke zvýšení protrombinového času (INR). Přerušení léčby nebo snížení dávky může vést ke snížení INR. Za těchto okolností je vhodná kontrola INR.

*Perorální kontraceptiva/substituční hormonální léčba (HRT):* Současné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvětšení AUC ethinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení hladin v plasmě je třeba brát v úvahu při určení dávek perorálního kontraceptiva. U pacientek užívajících rosuvastatin a substituční hormonální léčbu (HRT) nejsou dostupné farmakokinetické údaje, a proto se nedá vyloučit, že může dojít k podobnému efektu. Tato kombinace se však podávala velkému počtu žen v klinických studiích a byla dobře tolerována.

#### *Jiné léčivé přípravky*

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

*Kyselina fusidová:* Interakční studie s rosuvastatinem a kyselinou fusidovou nebyly provedeny. Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika úmrtí).

Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba rosuvastatinem. **Viz také bod 4.4.**

#### Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých. Rozsah interakcí u pediatrické populace není znám.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Rosuvastatin je kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení.

#### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat vhodné antikoncepční metody.

#### Těhotenství

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. Pokud pacientka otěhotní v průběhu užívání tohoto přípravku, je nutné podávání přípravku okamžitě přerušit.

#### Kojení

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

## Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly omezený vliv na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Podle farmakodynamických vlastností přípravku se nepředpokládá, že by rosuvastatin ovlivňoval tyto schopnosti. Při řízení 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 pozorovány v souvislosti s rosuvastatinem, jsou obvykle mírné a přechodné. V kontrolovaných klinických studiích léčbu přerušilo pro nežádoucí účinky méně než 4 % pacientů.

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Následující přehled představuje profil nežádoucích účinků rosuvastatinu na základě údajů z klinických studií a z rozsáhlých postmarketingových zkušeností. Seznam nežádoucích účinků níže je klasifikován podle četnosti a třídy orgánových systémů.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je rozdělena podle následující konvence: 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).

Tabulka 2: Nežádoucí reakce na základě údajů z klinických studií a postmarketingových zkušeností

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Velmi vzácné</b>	<b>Není známo</b>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>			trombocytopenie		
<i>Poruchy imunitního systému</i>			reakce přecitlivělosti včetně angioedému		
<i>Endokrinní poruchy</i>	diabetes mellitus <sup>1</sup>				
<i>Psychiatrické poruchy</i>					deprese
<i>Poruchy nervového systému</i>	bolest hlavy, závratě			polyneuropatie, ztráta paměti	periferní neuropatie, poruchy spánku (včetně nespavosti (insomnie) a nočních můr)
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>					kašel, dyspnoe

<i>Gastrointestinální poruchy</i>	zácpa, nauzea, bolesti břicha		pankreatitida		průjem
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>			zvýšení jaterních transamináz	žloutenka, hepatitida	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		pruritus, vyrážka, kopřivka			Stevens-Johnsonův syndrom
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	myalgie		myopatie (včetně myozitidy) a rhabdomyolýza	artralgie	poruchy šlach někdy komplikované rupturou, imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>				hematurie	
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>				gynekomastie	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	astenie				edémy

<sup>1</sup> Frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti a absenci rizikových faktorů (glukosa nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30\text{kg/m}^2$ , zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze v anamnéze).

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je výskyt nežádoucích účinků závislý na dávce.

*Účinky na ledviny:* U pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin, byla při vyšetření moči pomocí diagnostických proužků zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu. Změna z negativního nálezu, resp. stopového množství bílkoviny na ++ či více křížů v určitém časovém období léčby byla pozorována v méně než 1 % pacientů, kterým bylo podáváno 10 mg a 20 mg rosuvastatinu, a u přibližně 3 % pacientů, kterým bylo podáváno 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. Výsledky klinických studií a poregistračního sledování neukázaly příčinnou souvislost mezi proteinurií a akutním nebo progresivním onemocněním ledvin.

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

*Účinky na kosterní sval:* Při podávání rosuvastatinu byly ve všech dávkách, zvláště pak při dávkách  $> 20$  mg pozorovány nežádoucí účinky na kosterní sval, tj. myalgie, myopatie (včetně myozitidy) a vzácně rhabdomyolýza.

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 ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), léčbu je třeba přerušit (viz bod 4.4).

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

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u některých statinů

- Sexuální dysfunkce.
- Výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, 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 dospívajících, která trvala 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. 4.4). V ostatních ohledech byl bezpečnostní profil rosuvastatinu podobný u dětí a dospívajících jako u dospělých.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **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 kreatininkinázy (CK). 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 cholesterolu. Primárním místem účinku rosuvastatinu jsou játra, cílový orgán pro snižování hladiny cholesterolu. Rosuvastatin zvyšuje počet LDL receptorů na povrchu jaterních buněk, čímž zvyšuje vychytávání a degradaci LDL a inhibuje syntézu lipoproteinů o nízké hustotě (VLDL) v játrech. Tím snižuje celkový počet VLDL a LDL částic.

#### Farmakodynamické účinky

Rosuvastatin snižuje zvýšenou koncentraci LDL-cholesterolu, celkového cholesterolu, triglyceridů a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Snižuje také hladiny ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a

zvyšuje hladinu ApoA-I (viz Tabulka níže). Rosuvastatin snižuje poměr LDL-C/HDL-C, celkový C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a ApoB/ApoA-I.

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 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	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 a bezpečnost

Rosuvastatin 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 je rosuvastatin účinný v léčbě většiny pacientů s hypercholesterolemií typu IIa a IIb (průměrné výchozí hodnoty LDL-C okolo 4,8 mmol/l) na cílové hodnoty podle „guidelines“ 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 familiární hypercholesterolemií byl podáván rosuvastatin celkem 435 pacientům v dávkách 20 mg až 80 mg v rámci titrace vhodné dávky. Všechny dávky vykazovaly příznivý vliv na lipidové spektrum a s ohledem na terapeutické cíle. Po titraci dávky na 40 mg denně (12 týdnů léčby) se hladina LDL-C snížila o 53 %. Třicet tři procent (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 (včetně 8 dětí) s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie na rosuvastatin 20 mg až 40 mg. Ve zkoumané populaci se průměrná hladina LDL-C snížila o 22 %.

V klinických studiích s omezeným počtem pacientů, bylo prokázáno, že rosuvastatin v kombinaci s fenofibrátem má aditivní účinek na snižování hladiny triglyceridů a v kombinaci s niacinem na zvyšování hladiny HDL-C (viz bod 4.4).

V multicentrické, dvojité zaslepené, 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 -0,0145 mm/rok (95% interval spolehlivosti -0,0196; -0,0093;  $p < 0,0001$ ). Změna oproti výchozí hodnotě byla -0,0014 mm/rok (-0,12 %/rok, nevýznamný rozdíl) pro rosuvastatin oproti progresi +0,0131 mm/rok (1,12 %/rok,  $p < 0,0001$ ) pro placebo. Nebyla zjištěna přímá korelace mezi snížením CIMT a snížením rizika kardiovaskulárních příhod. Studovaná populace ve studii METEOR byla charakterizována nízkým rizikem ischemické choroby srdeční a nepředstavuje tak reprezentativní populaci pro léčbu rosuvastatinem v dávce 40 mg. Vyšší dávky (jako 30 a 40 mg) by měly být předepisovány 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 ( $\geq 50$  let) a žen ( $\geq 60$  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 jednou 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 (post-hoc analýze) vysoce rizikových podskupin pacientů s bazálním rizikovým skóre podle Framinghamské studie  $> 20$  % (1558 pacientů) byl významně snížen cílový kombinovaný parametr kardiovaskulární smrti, cévní mozkové příhody a infarktu myokardu ( $p = 0,028$ ) ve skupině s rosuvastatinem ve srovnání s placebem. Absolutní snížení rizika četnosti příhod na 1000 pacientů/rok 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  $\geq 5$  % (9302 pacientů) (extrapolováno, aby byli zahrnuti i jedinci starší než 65 let) došlo k významnému snížení kombinovaného cílového parametru kardiovaskulární smrti, cévní mozkové příhody 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/rok. 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 vyrážka (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).

### Pediatrická populace

Ve dvojitě zaslepené, randomizované, multicentrické, placebem kontrolované 12týdenní studii ( $n = 17697$  chlapců a 79 dívek) následované 40týdenní ( $n = 17396$  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 mg, 10 mg, 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 ze 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). Tato klinická studie ( $n = 176$ ) není vhodná ke srovnání vzácných nežádoucích příhod.

Rosuvastatin byl též studován ve 2leté otevřené studii s titrací dávky na cílovou hodnotu u 198 dětí s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku od 6 do 17 let (88 chlapců a 110 dívek, stádium podle Tannera  $< II-V$ ). Úvodní dávka u všech pacientů byla 5 mg rosuvastatinu jednou denně. U pacientů ve věku od 6 do 9 let ( $n = 64$ ) mohla být dávka titrována na maximální dávku 10 mg jednou denně a u pacientů ve věku od 10 do 17 let ( $n = 134$ ) na maximální dávku 20 mg jednou denně.

Průměrné procentuální snížení LDL-C stanovené metodou nejmenších čtverců ve srovnání s výchozí hodnotou bylo – 43 % (výchozí hodnota: 236 mg/dl, 24. měsíc: 133 mg/dl). Ve věkové skupině 6 až  $< 10$  let bylo průměrné procentuální snížení LDL-C stanovené metodou nejmenších čtverců oproti výchozí

hodnotě LDL-C - 43 % (výchozí hodnota: 234 mg/dl, 24. měsíc: 124 mg/dl), ve věkové skupině 10 až < 14 let - 45 % (výchozí hodnota: 234 mg/dl, 24. měsíc: 124 mg/dl) a ve věkové skupině 14 až < 18 let - 35 % (výchozí hodnota: 241 mg/dl, 24. měsíc: 153 mg/dl).

Podávání rosuvastatinu v dávkách 5 mg, 10 mg a 20 mg vedlo též ke statisticky významným průměrným změnám ve srovnání s výchozími hodnotami následujících sekundárních parametrů lipidů a lipoproteinů: HDL-C, celkového cholesterolu, nonHDL-C, LDL-C/HDL-C, celkový cholesterol/HDL-C, TG/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Všechny tyto změny byly ve smyslu zlepšené odpovědi lipidů a přetrvávaly po celé 2 roky.

Po 24 měsících léčby nebyl zjištěn vliv na růst, tělesnou hmotnost, BMI nebo pohlavní dospívání (viz bod 4.4).

Rosuvastatin v dávce 20 mg jednou denně vs. placebo byl studován v randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované multicentrické klinické studii v křížovém uspořádání u 14 dětí a dospívajících (ve věku od 6 do 17 let) s homozygotní familiární hypercholesterolemií. Studie zahrnovala aktivní 4týdenní vstupní fázi na dietě, v průběhu které byl pacientům podáván rosuvastatin 10 mg, zkříženou fázi, která zahrnovala 6týdenní léčbu rosuvastatinem 20 mg s předchozí či následnou 6týdenní léčbou placebem, a 12týdenní udržovací fázi, v průběhu které byli všichni pacienti léčeni rosuvastatinem 20 mg. Pacienti, kteří byli zařazeni do studie a užívali ezetimib nebo používali aferézu, pokračovali v této léčbě v průběhu celé studie.

Po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg vs. placebo bylo pozorováno statisticky významné ( $p = 0,005$ ) snížení LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl nebo 2,2 mmol/l). Bylo pozorováno statisticky významné snížení celkového cholesterolu (20,1 %,  $p = 0,003$ ), nonHDL-C (22,9 %,  $p = 0,003$ ) a apoB (17,1 %,  $p = 0,024$ ) a též snížení TG, LDL-C/HDL-C, celkového cholesterolu/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a apoB/apoA-1 po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg vs. placebo. Snížení LDL-C po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg následujících po 6 týdnech podávání placeba bylo trvalé po dobu 12 týdnů.

U 7 hodnotitelných dětí a dospívajících (ve věku od 8 do 17 let) s homozygotní familiární hypercholesterolemií v otevřené studii titrace dávky (viz výše) bylo snížení LDL-C (o 21 %), celkového cholesterolu (o 19,2 %) a non-HDL-C (o 21,0 %) po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg po dobu 6 týdnů ve srovnání s výchozí hodnotou a snížení bylo konzistentní s výše uvedenou studií u dětí a dospívajících s homozygotní familiární hypercholesterolemií.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím rosuvastatin u všech podskupin pediatrické populace v léčbě homozygotní familiární hypercholesterolemie, primární smíšené dyslipidemie a v prevenci kardiovaskulárních příhod (viz bod 4.2 pro informaci o použití v pediatrii).

## 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 cholesterolu je asi 134 l. Přibližně 90 % rosuvastatinu se váže na plasmatické bílkoviny, především albumin.

### Biotransformace

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.

### Eliminace

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

### Linearita

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

### Zvláštní skupiny pacientů

*Věk a pohlaví:* Věk a pohlaví nemají klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku rosuvastatinu u dospělých. Expozice dětí a adolescentů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií je podobná nebo menší než expozice dospělých pacientů s dyslipidemií (viz „Pediatriká 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 bělošským etnikem. Indové mají přibližně 1,3násobné zvýšení střední hodnoty AUC a  $C_{max}$ . Populační farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice mezi bělošským a černým etnikem.

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

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

*Genetický polymorfismus:* Přeměny inhibitorů HMG-CoA reductázy, včetně rosuvastatinu, zahrnují transportní proteiny OATP1B1 a BCRP. U pacientů s SLCO1B1 (OATP1B1) a/nebo ABCG2 (BCRP) genetickým polymorfismem existuje riziko zvýšené expozice rosuvastatinu. Individuální polymorfismus SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA je spojen s vyšší expozicí (AUC) rosuvastatinu ve srovnání s genotypy SLCO1B1 c.521TT nebo ABCG2 c.421CC. Tato specifická genotypizace není součástí běžné klinické praxe. Pokud je však známo, že pacient patří k těmto polymorfním typům, doporučuje se podávat nižší denní dávku rosuvastatinu.

*Pediatriká populace:* Dvě farmakokinetické studie s rosuvastatinem (podávaným v tabletách) u pediatriké populace s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku 10-17 nebo 6-17 let (celkem 214 pacientů) prokázaly, že expozice pediatrických pacientů se zdá být srovnatelná s expozicí dospělých pacientů nebo je menší než expozice dospělých pacientů. Expozice rosuvastatinu byla predikovatelná s ohledem na dávku a čas po dobu 2 roků.

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

Předklinické údaje nenasvědčují žádnému zvláštnímu nebezpečí pro člověka na základě konvenčních 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 myši, potkanů a v menší míře na žlučník u psů, ale nikoli u opic, pravděpodobně v důsledku farmakologického působení rosuvastatinu. Navíc byla u opic a psů pozorována při vyšších dávkách 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*

magnesium-stearát  
mikrokrytalická celulóza<sup>12</sup>  
hydroxid hořečnatý  
krospovidon (typ A)  
monohydrát laktosy

#### *Potahová vrstva tablety*

oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3350  
mastek  
polyvinylalkohol

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Mertenil 15 mg a 30 mg potahované tablety: 2 roky

Mertenil 10 mg, 20 mg a 40 mg potahované tablety: 3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Mertenil 10 mg potahované tablety

Mertenil 20 mg potahované tablety

Mertenil 40 mg potahované tablety

Tablety jsou baleny v blistrech (PA/Al/PVC//Al) po 28, 30 nebo 90 tabletách v jedné krabici.

Mertenil 15 mg potahované tablety

Mertenil 30 mg potahované tablety

Tablety jsou baleny v blistrech (PA/Al/PVC//Al) po 28, 30, 56 nebo 90 tabletách v jedné krabici.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19 - 21,  
1103 Budapešť,  
Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Mertenil 10 mg potahované tablety: 31/172/10-C

Mertenil 15 mg potahované tablety: 31/801/16-C

Mertenil 20 mg potahované tablety: 31/173/10-C

Mertenil 30 mg potahované tablety: 31/802/16-C

Mertenil 40 mg potahované tablety: 31/174/10-C

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

Datum první registrace:

Mertenil 10 mg potahované tablety, Mertenil 20 mg potahované tablety, Mertenil 40 mg potahované tablety: 17. 2. 2010

Mertenil 15 mg potahované tablety, Mertenil 30 mg potahované tablety: 26. 7. 2017

Datum posledního prodloužení registrace:

Mertenil 10 mg potahované tablety, Mertenil 20 mg potahované tablety, Mertenil 40 mg potahované tablety: 6. 6. 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

7. 11. 2018