

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rosuvastatină Terapie 5 mg comprimate filmate
Rosuvastatină Terapie 10 mg comprimate filmate
Rosuvastatină Terapie 20 mg comprimate filmate
Rosuvastatină Terapie 40 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Rosuvastatină Terapie 5 mg
Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 5 mg sub formă de rosuvastatină calcică 5,198 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 42,952 mg.

Rosuvastatină Terapie 10 mg
Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 10 mg sub formă de rosuvastatină calcică 10,395 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 85,905 mg.

Rosuvastatină Terapie 20 mg
Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 20 mg sub formă de rosuvastatină calcică 20,790 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 171,810 mg.

Rosuvastatină Terapie 40 mg
Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 40 mg sub formă de rosuvastatină calcică 41,581 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 343,619 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Rosuvastatină Terapie 5 mg: comprimate filmate rotunde, de culoare galben deschis până la galben, inscripționate cu «RT1» pe o față și plane pe cealaltă față.

Rosuvastatină Terapie 10 mg: comprimate filmate rotunde, de culoare roz deschis până la roz, inscripționate cu «RT2» pe o față și plane pe cealaltă față.

Rosuvastatină Terapie 20 mg: comprimate filmate rotunde, de culoare roz deschis până la roz, inscripționate cu «RT3» pe o față și plane pe cealaltă față.

Rosuvastatină Terapie 40 mg: comprimate filmate ovale, de culoare roz deschis până la roz, inscripționate cu «RT4» pe o față și plane pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipercolesterolemiei

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste cu hipercolesterolemie primară (tip IIa, inclusiv hipercolesterolemia familială heterozigotă) sau dislipidemie mixtă (tip IIb), ca adjuvant al dietei la pacienții care nu răspund adecvat numai la dietă și la alte metode de tratament non-farmacologice (cum sunt exercițiile fizice, scăderea în greutate).

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste cu hipercolesterolemie familială homozigotă, ca adjuvant al dietei și al altor metode de scădere a lipidemiei (de exemplu afereza LDL) sau în cazurile în care aceste tratamente nu sunt adecvate.

Prevenția evenimentelor cardiovasculare

Prevenția evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu risc mare pentru un prim eveniment cardiovascular (vezi pct. 5.1), ca adjuvant în controlul altor factori de risc.

4.2 Doze și mod de administrare

Înainte de începerea tratamentului, pacientul trebuie să urmeze o dietă standard de scădere a colesterolului, care trebuie să continue și în timpul tratamentului. Doza trebuie individualizată pentru fiecare pacient în concordanță cu scopul terapiei și răspunsul pacientului, folosind ghidurile actuale de tratament.

Rosuvastatina poate fi administrată în orice moment al zilei, cu sau fără alimente.

Tratamentul hipercolesterolemiei

Doza inițială recomandată este de 5 mg sau 10 mg, oral, administrată o dată pe zi, atât la pacienții care utilizează pentru prima dată statine cât și la pacienții care schimbă tratamentul de la un alt inhibitor de HMG - CoA reductază. Alegerea dozei inițiale se face în funcție de valoarea individuală a colesterolemiei pacientului și de aprecierea riscului cardiovascular, precum și de riscul potențial al reacțiilor adverse (vezi mai jos). Ajustarea dozei până la nivelul dozei următoare se poate face după 4 săptămâni, dacă este necesar (vezi pct. 5.1).

Având în vedere că rata de raportare a reacțiilor adverse a crescut pentru doza de 40 mg, comparativ cu doze mai mici (vezi pct. 4.8), creșterea treptată a dozei până la doza maximă de 40 mg trebuie luată în considerare numai la pacienții cu hipercolesterolemie severă cu risc cardiovascular mare (în particular la pacienții care au hipercolesterolemie familială), care nu ating valoarea colesterolemiei stabilită ca obiectiv al tratamentului cu doza de 20 mg aceștia urmând a fi monitorizați prin teste periodice (vezi pct. 4.4).

Se recomandă supravegherea de către un specialist când se începe tratamentul cu doza de 40 mg.

Prevenția evenimentelor cardiovasculare

În studiul clinic al reducerii riscului de evenimente cardiovasculare, doza utilizată a fost de 20 mg pe zi (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Tratamentul la copii și adolescenți trebuie efectuat numai sub supraveghere medicală de specialitate.

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani (stadiile Tanner < II-V)

Hipercolesterolemie familială heterozigotă

La copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, doza inițială recomandată este de 5 mg pe zi.

- La copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, doza uzuală este de 5-10 mg o dată pe zi, administrată oral. Siguranța și eficacitatea administrării de doze mai mari de 10 mg nu au fost studiate la acest grup de vârstă.
- La copii cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, doza uzuală este de 5-20 mg o dată pe zi, administrată oral. Siguranța și eficacitatea administrării de doze mai mari de 20 mg nu au fost studiate la acest grup de vârstă.

Creșterea dozelor trebuie efectuată în funcție de răspunsul la tratament și tolerabilitatea individuală a copiilor și adolescenților, conform recomandărilor ghidurilor de tratament pediatric (vezi pct. 4.4). Înaintea inițierii tratamentului cu rosuvastatină, copiii și adolescenții trebuie să urmeze un regim hipocolesterolemiat standard, care trebuie continuat și în timpul tratamentului.

Hipercolesterolemie familială homozigotă

La copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu hipercolesterolemie familială homozigotă doza maximă recomandată este 20 mg o dată pe zi.

Este recomandată o doză inițială de 5 până la 10 mg o dată pe zi, în funcție de vârstă, greutate și utilizarea prealabilă a statinei. Creșterea la doza maximă de 20 mg o dată pe zi trebuie efectuată în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea la copii și adolescenți, așa cum indică recomandările privind tratamentul pediatric (vezi pct. 4.4). Copiii și adolescenții trebuie să urmeze o dietă standard de scădere a colesterolului înainte de inițierea tratamentului cu rosuvastatină; această dietă trebuie continuată în timpul tratamentului cu rosuvastatină.

În această populație, experiența cu doze diferite de cea de 20 mg este limitată.

Comprimatele de 40 mg nu sunt adecvate pentru utilizare la copii și adolescenți.

Copii cu vârsta sub 6 ani

Siguranța și eficacitatea administrării la copii mai mici de 6 ani nu au fost studiate. De aceea, Rosuvastatină Terapie nu este recomandată la copii cu vârsta sub 6 ani.

Utilizare la vârstnici

La pacienții cu vârsta peste 70 de ani se recomandă o doză de început de 5 mg (vezi pct. 4.4). Nu este necesară nicio altă ajustare a dozei în funcție de vârsta pacientului.

Doze la pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Se recomandă o doză inițială de 5 mg la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul la creatinină < 60 ml/min). Doza de 40 mg este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală moderată. Utilizarea rosuvastatinei la pacienții cu insuficiență renală severă este contraindicată pentru orice doză (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Doze la pacienți cu insuficiență hepatică

Nu s-a observat intensificarea expunerii sistemice la rosuvastatină la subiecții cu scoruri Child-Pugh de 7 sau mai mici. Cu toate acestea, expunerea sistemică crescută a fost observată la subiecții cu scoruri Child-Pugh de 8 sau 9 (vezi pct. 5.2). La acești pacienți trebuie luată în considerare evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.4). Nu există experiență clinică la subiecții cu scoruri Child-Pugh peste 9. Rosuvastatina este contraindicată la pacienții cu afecțiuni hepatice active (vezi pct. 4.3).

Rasa

Expunerea sistemică crescută a fost observată la subiecții asiatici (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2). Doza inițială recomandată este de 5 mg la pacienții cu origine asiatică. Doza de 40 mg este contraindicată la acești pacienți.

Polimorfisme genetice

Tipuri specifice de polimorfisme genetice sunt cunoscute că pot duce la creșterea expunerii la rosuvastatină (vezi pct. 5.2). Pentru pacienții care sunt cunoscuți că au astfel de tipuri specifice de polimorfisme, se recomandă o doză zilnică mai mică de rosuvastatină.

Doze la pacienți cu factori predispozanți la miopatie

Se recomandă o doză inițială de 5 mg la pacienții cu factori predispozanți la miopatie (vezi pct. 4.4). Doza de 40 mg este contraindicată la unii dintre acești pacienți (vezi pct. 4.3).

Tratament concomitent

Rosuvastatina este un substrat al mai multor proteine transportoare (de exemplu OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv de rhabdmioliză) este crescut atunci când rosuvastatina este administrată concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică de rosuvastatină ca urmare a interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu ciclosporină și anumiți inhibitori de protează, inclusiv combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir și/sau tipranavir, vezi pct. 4.4 și 4.5). Ori de câte ori este posibil, trebuie luată în considerare administrarea unor medicamente alternative, și, dacă este necesar, se ia în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu rosuvastatină. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu rosuvastatina este inevitabilă, trebuie luate în considerare cu atenție beneficiul și riscul tratamentului concomitent și ajustarea dozei de rosuvastatină (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Rosuvastatina este contraindicată:

- la pacienții cu hipersensibilitate la rosuvastatină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- la pacienții cu afecțiuni hepatice active, inclusiv cei la care apar creșteri inexplicabile, persistente ale transaminazelor serice și orice creșteri ale transaminazelor serice care depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN).
- la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul la creatinină <30 ml/min).
- la pacienții cu miopatie.
- la pacienții tratați concomitent cu ciclosporină.
- în timpul sarcinii și alăptării și la femei cu potențial fertil care nu folosesc măsuri contraceptive adecvate.

Doza de 40 mg este contraindicată la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie/rhabdmioliză. Acești factori includ:

- insuficiență renală moderată (clearance-ul creatinină <60 ml/min)
 - hipotiroidism
 - antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare
 - antecedente de toxicitate musculară la un alt inhibitor de HMG-CoA reductază sau fibrați
 - consum exagerat de alcool etilic
 - situații în care poate să apară creșterea volemiei
 - pacienți de origine asiatică
 - utilizarea concomitentă de fibrați.
- (Vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte renale

Proteinuria, depistată prin testarea cu bandeleta urinară, și predominant de origine tubulară, a fost observată la pacienții tratați cu doze mai mari de rosuvastatină, în particular cu 40 mg, unde a fost trecătoare sau intermitentă în majoritatea cazurilor. Proteinuria nu s-a dovedit a fi predictivă pentru boala renală acută sau progresivă (vezi pct. 4.8). Frecvența raportărilor de evenimente renale severe după punerea pe piață este mai mare la doza de 40 mg. O evaluare a funcției renale trebuie să fie luată în considerare în timpul supravegherii de rutină a pacienților tratați cu o doză de 40 mg.

Efecte la nivelul musculaturii scheletice

Efecte la nivelul musculaturii scheletice, de exemplu mialgie, miopatie și rareori rabdomioliză au fost raportate la pacienții tratați cu toate dozele de rosuvastatină și mai ales la cei tratați cu doze mai mari de 20 mg. Cazurile foarte rare de rabdomioliză au fost raportate la folosirea ezetimibei în combinație cu inhibitorii de HMG-CoA reductază. Interacțiunea farmacodinamică nu poate fi exclusă (vezi pct. 4.5) și sunt necesare precauții în cazul unor astfel de administrări concomitente.

Ca și în cazul altor inhibitori de HMG-CoA reductază, frecvența raportărilor de rabdomioliză asociată cu rosuvastatina în utilizarea ulterioară punerii pe piață este mai mare la doza de 40 mg.

Măsurarea creatinkinazei

Creatinkinaza (CK) nu trebuie măsurată după exerciții fizice intense sau în prezența unei alte cauze plauzibile de creștere a CK, care poate genera confuzie în interpretarea rezultatului. Dacă nivelurile de CK sunt semnificativ crescute la momentul inițial ($>5x$ LSVN), trebuie făcut un test de confirmare în 5-7 zile. Dacă repetarea testului confirmă o valoare a CK la momentul inițial $>5x$ LSVN, tratamentul nu trebuie început.

Înainte de tratament

Rosuvastatina, ca și alți inhibitori de HMG-CoA reductază, trebuie prescrisă cu precauție la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie/rabdomioliză. Acești factori includ:

- afectare renală
- hipotiroidism
- antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare
- antecedente de toxicitate musculară la administrarea altor inhibitori de HMG-CoA reductază sau a fibraților
- consum exagerat de alcool etilic
- vârsta peste 70 de ani
- situații în care poate surveni creșterea volemiei (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.2)
- utilizarea concomitentă de fibrați

La astfel de pacienți, riscul tratamentului trebuie evaluat în relație cu posibilul beneficiu și se recomandă supravegherea clinică. Dacă nivelurile de CK sunt semnificativ crescute la momentul inițial ($>5x$ LSVN), tratamentul nu trebuie început.

În timpul tratamentului

Pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat durerile musculare inexplicabile, slăbiciune sau crampe musculare, mai ales dacă se asociază cu stare de rău sau febră. Nivelurile de CK trebuie determinate la acești pacienți. Terapia trebuie întreruptă dacă nivelurile de CK sunt semnificativ crescute ($>5x$ LSVN) sau dacă simptomele musculare sunt severe și produc disconfort zilnic (chiar dacă nivelurile de CK sunt \leq de $5x$ LSVN). Dacă simptomele se rezolvă și nivelurile de CK revin la normal, atunci trebuie luată în considerare reintroducerea rosuvastatinei sau a unui alt inhibitor de HMG-CoA reductază în cea mai mică doză, sub monitorizare atentă. Supravegherea de rutină a nivelurilor de CK la pacienții asimptomatici nu este justificată.

Au existat raportări foarte rare de miopatie necrotizantă imun-mediată (MNIM) în timpul tratamentului sau după întreruperea tratamentului cu statine, inclusiv cu rosuvastatină. MNIM este

caracterizată clinic prin slăbiciune musculară proximală și niveluri serice crescute de creatin kinază care persistă cu toate că tratamentul cu statine a fost întrerupt.

În studiile clinice nu au apărut dovezi ale creșterii reacțiilor adverse asupra musculaturii scheletice la un număr mic de pacienți tratați cu rosuvastatină concomitent cu alte medicamente. Cu toate acestea, creșterea incidenței miozitei și miopatiei a fost observată la pacienți care primesc alți inhibitori de HMG-CoA reductază împreună cu derivați ai acidului fibric, incluzând gemfibrozil, ciclosporină, acid nicotinic, antifungice din clasa azolilor, inhibitori de proteaze și antibiotice din clasa macrolidelor. Gemfibrozilul crește riscul de miopatie când este administrat împreună cu unii dintre inhibitorii de HMG-CoA reductază. Prin urmare, combinația dintre rosuvastatină și gemfibrozil nu este recomandată. Beneficiul modificărilor ulterioare ale concentrațiilor lipidelor prin folosirea de rosuvastatină în asociere cu fibrați sau niacină trebuie evaluat cu atenție prin comparație cu riscurile potențiale ale unei astfel de combinații. Doza de 40 mg este contraindicată la pacienții care folosesc concomitent și fibrați (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Rosuvastatina nu trebuie administrată concomitent cu forme farmaceutice sistemice de acid fusidic sau în timp de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții la care utilizarea acidului fusidic sistemic este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienții cărora li s-au administrat acid fusidic și statine în asociere (vezi pct 4.5). Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat recomandări medicale dacă prezintă orice simptom de slăbiciune musculară, durere sau sensibilitate.

Tratamentul cu statine poate fi reintrodus după șapte zile de la administrarea ultimei doze de acid fusidic.

În circumstanțe excepționale, în cazul în care este necesară administrarea prelungită de acid fusidic sistemic, de exemplu, pentru tratamentul infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente de rosuvastatină și acid fusidic trebuie luată în considerare numai de la caz la caz și sub supraveghere medicală atentă.

Rosuvastatina nu trebuie utilizată la niciun pacient cu boală acută, severă, sugestivă pentru miopatie sau care predispune la dezvoltarea insuficienței renale secundare rabdomiolizei (de exemplu sepsis, hipotensiune arterială, intervenție chirurgicală majoră, traumatism, tulburări metabolice, endocrine și electrolitice severe sau accese convulsive necontrolate).

Efecte hepatice

Ca și în cazul altor inhibitori de HMG-CoA reductază, rosuvastatina trebuie folosită cu prudență la pacienții care consumă cantități excesive de alcool și/sau au antecedente de boală hepatică.

Se recomandă ca analizele funcționale hepatice să fie efectuate înaintea și la 3 luni după începerea tratamentului. Rosuvastatina trebuie întreruptă sau doza redusă dacă nivelul transaminazelor serice este mai mare de 3 ori față de limita superioară a valorilor normale. Frecvența de raportare a evenimentelor hepatice severe (care constau în principal în creșterea transaminazelor hepatice) în folosirea ulterioară punerii pe piață este mai mare la doza de 40 mg.

La pacienții cu hipercolesterolemie secundară cauzată de hipotiroidism sau sindrom nefrotic, boala preexistentă trebuie tratată înaintea începerii terapiei cu rosuvastatină.

Rasa

Studiile de farmacocinetică arată o expunere crescută la subiecții asiatici în comparație cu cei caucazieni (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2)

Inhibitori de protează

Expunerea sistemică crescută la rosuvastatină a fost observată la subiecții care au primit rosuvastatină concomitent cu diferiți inhibitori de protează în asociere cu ritonavir. Trebuie luat în considerare atât beneficiul hipolipemiant prin utilizarea rosuvastatinei la pacienții infectați cu HIV care primesc inhibitori de protează cât și potențialul pentru creșterea concentrațiilor plasmatice de rosuvastatină la inițierea și la creșterea dozelor de rosuvastatină la pacienții tratați cu inhibitori de protează. Utilizarea concomitentă cu inhibitorii de protează nu este recomandată, numai în cazul în care este ajustată doza de rosuvastatină (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Boala pulmonară interstițială

Pentru unele statine s-au raportat cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.8). Simptomele descrise pot include dispnee, tuse neproductivă și deteriorarea stării generale (fatigabilitate, scădere ponderală și febră). Dacă se suspectează apariția bolii pulmonare interstițiale, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Diabet zaharat

Unele dovezi sugerează că statinele ca și clasă de medicamente cresc glucoza din sânge și, la unii pacienți cu risc ridicat de diabet zaharat în viitor, pot determina un nivel de hiperglicemie care este similar cu cel din diabet. Acest risc, totuși, este compensat de reducerea riscului vascular de către statine și, prin urmare, nu trebuie să fie un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc (glicemie à jeun 5,6 – 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², trigliceride crescute, hipertensiune arterială), trebuie monitorizați clinic și biochimic în conformitate cu liniile directoare naționale.

În studiul JUPITER frecvența globală raportată pentru diabetul zaharat a fost de 2,8% pentru rosuvastatină și de 2,3% pentru placebo în principal la pacienții cu glicemie à jeun 5,6 – 6,9 mmol/l.

Copii și adolescenți

Evaluarea înălțimii, greutatei corporale, IMC (indicii de masă corporală) și a caracteristicilor secundare de maturizare sexuală conform scalei Tanner la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani tratați cu rosuvastatină este limitată la o perioadă de 2 ani. După doi ani de tratament, nu au fost observate efecte asupra înălțimii, greutatei corporale, indexului masei corporale sau maturizării sexuale (vezi pct. 5.1).

Într-un studiu clinic efectuat la copii și adolescenți tratați cu rosuvastatină timp de 52 săptămâni, creșterile concentrațiilor plasmatice ale CK >10xLSVN și simptomele musculare apărute după exerciții fizice sau activitate fizică crescută au apărut mai frecvent comparativ cu studiile clinice efectuate la adulți (vezi pct. 4.8).

Intoleranța la lactoză

Acest medicament conține lactoză monohidrat. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactoză sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra rosuvastatinei

Inhibitori de proteine transportatoare: Rosuvastatina este un substrat pentru anumite proteine transportoare, inclusiv transportator de captare hepatică OATP1B1 și transportator de eflux BCRP. Administrarea concomitentă a rosuvastatinei cu medicamente care sunt inhibitori ai acestor proteine

transportatoare poate determina concentrații plasmatică crescute de rosuvastatină și un risc crescut de miopatie (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5 Tabelul 1).

Ciclosporina: În timpul tratamentului concomitent a rosuvastatinei și a ciclosporinei, valorile ASC pentru rosuvastatină au fost în medie de 7 ori mai mari decât cele observate la voluntari sănătoși (vezi Tabelul 1).

Rosuvastatina este contraindicată la pacienții care primesc ciclosporină concomitent (vezi pct.4.3). Administrarea concomitentă nu afectează concentrațiile plasmatică de ciclosporină.

Inhibitorii de proteaze: Deși nu se cunoaște mecanismul exact de interacțiune, utilizarea concomitentă de inhibitori de proteaze poate crește mult expunerea la rosuvastatină (vezi Tabelul 1). De exemplu într-un studiu de farmacocinetică, administrarea concomitentă a 10 mg de rosuvastatină și a unui produs combinat din doi inhibitori de protează (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) la voluntarii sănătoși s-a asociat cu o creștere de aproximativ 3 ori a ASC și 7 ori a Cmax a rosuvastatinei la starea de echilibru. Utilizarea concomitentă a rosuvastatinei cu unii inhibitori de protează poate fi luată în considerare după o analiză atentă privind ajustarea dozelor de rosuvastatină în funcție de creșterea preconizată a expunerii la rosuvastatină (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5 Tabelul 1).

Gemfibrozil și alte medicamente de scădere a lipidelor: Utilizarea concomitentă de rosuvastatină și gemfibrozil a condus la creșterea de 2 ori a Cmax și ASC a rosuvastatinei (vezi pct. 4.4).

Pe baza datelor provenind din studii de interacțiune specifică, nu este așteptată nicio interacțiune farmacocinetică relevantă cu fenofibratul, însă poate apărea o interacțiune farmacodinamică. Gemfibrozilul, fenofibratul, alți fibrați și niacină (acid nicotinic) în doze de scădere a lipidelor (> sau egale cu 1g/zi) cresc riscul de miopatie la administrarea concomitentă cu inhibitorii de HMG-CoA reductază, probabil pentru că ei pot produce miopatie când sunt administrați în monoterapie. Doza de 40 mg este contraindicată pentru administrare concomitentă cu un fibrat (vezi pct. 4.3 și 4.4). Acești pacienți trebuie de asemenea să înceapă tratamentul cu doza de 5 mg.

Ezetimiba: Utilizarea concomitentă de 10 mg rosuvastatină și 10 mg ezetimibă determină creșterea de 1,2 ori a ASC rosuvastatină la subiecții cu hipercolesterolemie (Tabel 1). Cu toate acestea, interacțiunea farmacodinamică, exprimată prin efecte adverse, dintre rosuvastatină și ezetimibă nu poate fi exclusă (vezi pct. 4.4).

Antiacidele: Dozarea simultană a rosuvastatinei cu o suspensie antiacidă care conține hidroxid de aluminiu și magneziu conduce la scăderea concentrației plasmatică de rosuvastatină cu aproximativ 50%. Acest efect a fost atenuat când antiacidul a fost administrat la două ore după administrarea de rosuvastatină. Relevanța clinică a acestei interacțiuni nu a fost studiată.

Eritromicina: Utilizarea concomitentă de rosuvastatină și eritromicină a condus la scăderea cu 20% a ASC și la scăderea cu 30% a Cmax pentru rosuvastatină. Această interacțiune poate fi rezultatul creșterii motilității intestinale induse de eritromicină.

Enzimele citocromului P450: Rezultatele studiilor *in vitro* și *in vivo* arată că rosuvastatina nu este nici inhibitor și nici inductor al izoenzimelor citocromului P450. În plus, rosuvastatina este un substrat slab pentru aceste izoenzime. Prin urmare, nu sunt așteptate interacțiuni medicamentoase care să apară ca rezultat al metabolizării mediate de citocromul P450. Nu s-au observat interacțiuni relevante clinic între rosuvastatină și fluconazol (un inhibitor de CYP2C9 și CYP3A4) sau ketoconazol (un inhibitor de CYP2A6 și CYP3A4).

Interacțiuni care necesită ajustarea dozelor de rosuvastatină (vezi și tabelul 1): Atunci când este necesară administrarea concomitentă de rosuvastatină cu alte medicamente cunoscute pentru creșterea expunerii la rosuvastatină, dozele de rosuvastatină trebuie ajustate. Se începe cu 5 mg rosuvastatină o dată pe zi, în cazul în care creșterea preconizată a expunerii (ASC) este de aproximativ 2 ori sau mai mare. Doza zilnică maximă de rosuvastatină trebuie ajustată astfel încât expunerea așteptată la rosuvastatină să nu depășească o doză de 40 mg pe zi de rosuvastatină luată fără a interacționa cu alte

medicamente, de exemplu, o doză de 20 mg rosuvastatină cu gemfibrozil (creștere de 1,9 ori) și o doză de 10 mg rosuvastatină cu combinația atazanavir/ritonavir (creștere de 3,1 ori).

Tabelul 1 Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra expunerii la rosuvastatină (ASC, în ordine descrescătoare) din studiile clinice publicate		
Dozele de medicamente care interacționează	Doze de rosuvastatină	Modificarea AUC* rosuvastatină
Ciclosporină de la 75 mg la 200 mg de 2 ori pe zi, 6 luni	10 mg o dată pe zi, 10 zile	↑ de 7,1-ori
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi, 8 zile	10 mg, doză unică	↑ de 3,1-ori
Simeprevir 150 mg o dată pe zi, 7 zile	10 mg, doză unică	↑ de 2,8-ori
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg de 2 ori pe zi, 17 zile	20 mg o dată pe zi, 7 zile	↑ de 2,1-ori
Clopidogrel 300 mg doza de încărcare, apoi 75 mg pe zi	20 mg, doză unică	↑ de 2-ori
Gemfibrozil 600 mg de 2 ori pe zi, 7 zile	80 mg, doză unică	↑ de 1,9-ori
Eltrombopag 75 mg o dată pe zi, 5 zile	10 mg, doză unică	↑ de 1,6-ori
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg de 2 ori pe zi, 7 zile	10 mg o dată pe zi, 7 zile	↑ de 1,5-ori
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg de 2 ori pe zi, 11 zile	10 mg, doză unică	↑ de 1,4-ori
Dronedaronă 400 mg de 2 ori pe zi	Nu e disponibilă	↑ de 1,4-ori
Itraconazol 200 mg o dată pe zi, 5 zile	10 mg, doză unică	↑ de 1,4-ori **
Ezetimib 10 mg o dată pe zi, 14 zile	10 mg o dată pe zi, 14 zile	↑ de 1,2-ori **
Regorafenib 160 mg, o dată pe zi, 14 zile	5 mg doză unică	de 3,8 ori ↑
Velpatasvir 100 mg o dată pe zi	10 mg doză unică	de 2,7-ori ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg o dată pe zi / dasabuvir 400 mg de două ori pe zi, 14 zile	5 mg doză unică	de 2,6 ori ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg o data pe zi, 11 zile	10 mg doză unică	de 2,3 ori ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg o dată pe zi, 7 zile	5 mg o dată pe zi, 7 zile	de 2,2 ori ↑
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg de 2 ori pe zi, 8 zile	10 mg, doză unică	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 zile	40 mg, 7 zile	↔

Silimarină 140 mg de 3 ori pe zi, 5 zile	10 mg, doză unică	↔
Fenofibrat 67 mg de 3 ori pe zi, 7 zile	10 mg, 7 zile	↔
Rifampin 450 mg o dată pe zi, 7 zile	20 mg, doză unică	↔
Ketoconazol 200 mg de 2 ori pe zi, 7 zile	80 mg, doză unică	↔
Fluconazol 200 mg o dată pe zi, 11 zile	80 mg, doză unică	↔
Eritromicină 500 mg de 4 ori pe zi, 7 zile	80 mg, doză unică	↓20%
Baicalin 50 mg de 3 ori pe zi, 14 zile	20 mg, doză unică	↓47%

*Datele prezentate ca modificare de x-ori reprezintă un simplu raport între valorile obținute în cazul administrării concomitente și valorile obținute în cazul administrării rosuvastatinei în monoterapie. Datele prezentate ca modificare procentuală % reprezintă diferența procentuală % față de rosuvastatina în monoterapie. Creșterea este indicată cu “↑”, nicio modificare cu “↔”, scăderea cu “↓”.

**Mai multe studii de interacțiune au fost efectuate cu diferite doze de rosuvastatină, tabelul arată cele mai semnificative rapoarte.

Efectul rosuvastatinei asupra medicamentelor administrate concomitent

Antagoniștii de vitamina K: Ca și în cazul altor inhibitori de HMG-CoA reductază, inițierea tratamentului sau creșterea dozei de rosuvastatină la pacienți tratați concomitent cu antagoniști de vitamina K (de exemplu warfarină sau alt anticoagulant cumarinic) poate duce la creșterea INR-ului (International Normalised Ratio, raportul normalizat internațional). Întreruperea sau scăderea dozelor de rosuvastatină poate avea drept rezultat scăderea INR. În astfel de situații, supravegherea adecvată a INR-ului este necesară.

Contraceptivele orale/terapia de substituție hormonală (TSH): Utilizarea concomitentă de rosuvastatină și contraceptive orale a condus la creșterea ASC pentru etinilestradiol și norgestrel cu 26% și, respectiv, 34%. Nivelurile plasmatice crescute trebuie luate în considerare când se selectează dozele de contraceptive orale. Nu există date de farmacocinetică disponibile la subiecții care folosesc concomitent rosuvastatină și TSH și de aceea nu se poate exclude un efect similar. Cu toate acestea, combinația a fost pe larg folosită la femei în studiile clinice și a fost bine tolerată.

Alte medicamente:

Digoxina

Pe baza datelor provenind din studii de interacțiune specifică, nu este așteptată nicio interacțiune clinic relevantă cu digoxina.

Acid fusidic

Nu au fost realizate studii de interacțiune cu rosuvastatină și acid fusidic.

Riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză, poate fi crescut prin administrarea concomitentă a acidului fusidic cu statine. Mecanismul acestei interacțiuni (dacă este farmacodinamică, farmacocinetică, sau ambele) nu este încă determinat. Au fost raportate cazuri (inclusiv unele fatale) de rabdomioliză la pacienți care au primit această combinație.

Dacă este necesar tratamentul cu acid fusidic, tratamentul cu rosuvastatină trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. **Vezi și pct. 4.4.**

Copii și adolescenți: Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți. Extinderea interacțiunilor la copii și adolescenți nu este cunoscută.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Rosuvastatina este contraindicată în sarcină și alăptare.

Femeile cu potențial fertil trebuie să folosească măsuri contraceptive adecvate.

Întrucât colesterolul și alte produse de biosinteză a colesterolului sunt esențiale în dezvoltarea fătului, riscul potențial cauzat de inhibarea HMG-CoA reductazei depășește avantajul tratamentului în timpul sarcinii. Studiile pe animale oferă dovezi limitate ale toxicității asupra reproducerii (vezi pct. 5.3) Dacă o pacientă devine gravidă în timpul folosirii acestui medicament, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Rosuvastatina este excretată în laptele de șobolan. Nu există date referitoare la excreția în laptele uman (vezi pct. 4.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost desfășurate studii care să determine efectul rosuvastatinei asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pe baza proprietăților sale de farmacodinamică, este improbabil ca rosuvastatina să influențeze această abilitate. Când se ia decizia de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției amețelilor în timpul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la rosuvastatină sunt în general ușoare și trecătoare. În studiile clinice controlate mai puțin de 4% dintre pacienții tratați cu rosuvastatină au întrerupt tratamentul ca urmare a reacțiilor adverse.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Pe baza datelor din studiile clinice și din vasta experiență de după punerea pe piață, tabelul următor prezintă profilul reacțiilor adverse pentru rosuvastatină. Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și pe aparate, organe și sisteme.

Frecvența reacțiilor adverse a fost clasificată după cum urmează: frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2. Reacțiile adverse pe baza datelor din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață

Aparate, organe și sisteme	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>			Trombocitopenie		
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			Reacții de hipersensibilitate inclusiv angioedem		
<i>Tulburări endocrine</i>	Diabet zaharat ¹				
<i>Tulburări psihice</i>					Depresie

<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Cefalee, Amețeli			Polineuropatie Amnezie	Neuropatie periferică Tulburări de somn (inclusiv insomnie și coșmaruri)
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>					Tuse Dispnee
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Constipație Greață, Dureri abdominale		Pancreatită		Diaree
<i>Tulburări hepatobiliare</i>			Creșterea transaminazelor hepatice	Icter Hepatită	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Prurit Erupții cutanate tranzitorii Urticarie			Sindrom Stevens-Johnson
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Mialgie		Miopatie (inclusiv miozită) Rabdomioliză	Artralgie	Afecțiuni ale tendoanelor, complicate uneori de ruptură Miopatie necrotică imun-mediata
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>				Hematurie	
<i>Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui</i>				Ginecomastie	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Astenie				Edem
¹ Frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m ² , trigliceride crescute, antecedente de hipertensiune arterială).					

Ca și în cazul altor inhibitori de HMG-CoA reductază, incidența reacțiilor adverse la medicamente are tendința de a fi dependentă de doză.

Efecte renale: Proteinuria, detectată prin testul de bandeletă urinară și care este în principal de origine tubulară, a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină. Variațiile proteinelor urinare de la absente sau urme fine la ++ sau mai mult au fost observate la $<1\%$ dintre pacienți la un moment dat în timpul tratamentului cu 10 și 20 mg, și la aproximativ 3% dintre pacienții tratați cu doze de 40 mg. O creștere minoră de la absent sau urme fine la + a fost observată la doza de 20 mg. În cele mai multe cazuri, proteinuria scade sau dispare spontan în timpul continuării tratamentului. Revizuirea datelor din studiile clinice și experiența ulterioară punerii pe piață nu a identificat până în prezent o asocieri cauzală între proteinurie și boală renală acută sau progresivă.

Hematuria a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină și datele clinice arată că incidența ei este scăzută.

Efecte la nivelul musculaturii scheletice: Efecte la nivelul musculaturii scheletice de exemplu mialgie, miopatie (inclusiv miozită) și rareori rabdomioliză cu sau fără insuficiență renală acută au fost raportate la pacienții tratați cu rosuvastatină în toate dozele, și în special la doze mai mari de 20 mg.

Creșteri ale nivelurilor de CK dependentă de doză au fost observate la pacienți tratați cu rosuvastatină; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii. Dacă nivelurile de CK sunt semnificativ crescute peste nivelul de referință (>5x LSVN), tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

Efecte hepatice: Ca și în cazul altor inhibitori de HMG-CoA reductază, creșterea nivelurilor transaminazelor dependentă de doză a fost observată la un mic număr de pacienți tratați cu rosuvastatină; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii.

La unele statine s-au raportat următoarele evenimente adverse:

- Disfuncții sexuale;
- Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.4).

Frecvența de raportare a cazurilor de rabdomioliză, reacții adverse renale grave și reacții adverse hepatice grave (reprezentate mai ales de creșterea valorilor serice ale transaminazelor hepatice) este mai mare în cazul administrării dozei de 40 mg.

Copii și adolescenți

Creșterea concentrației plasmatică a creatinkinazei de > 10xLSVN și simptome musculare după efort fizic sau creșterea activității fizice au fost observate mai frecvent într-un studiu clinic cu durata de 52 săptămâni, efectuat la copii și adolescenți, comparativ cu adulții (vezi pct. 4.4). Din alte puncte de vedere, profilul de siguranță al rosuvastatinei a fost similar la copii și adolescenți, comparativ cu adulții.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu există tratament specific în caz de supradozaj. În eventualitatea supradozajului, pacientul trebuie să fie tratat cu tratament simptomatic și prin măsuri suportive instituite la nevoie. Funcția hepatică și nivelurile de CK trebuie monitorizate. Hemodializa este puțin probabil să aducă un beneficiu.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori de HMG-CoA reductază, codul ATC: C10AA07

Mecanismul de acțiune

Rosuvastatina este un inhibitor selectiv și competitiv de HMG-CoA reductază, enzimă limitantă de viteză care convertește coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutaril la mevalonat, un precursor de colesterol. Locul primar de acțiune al rosuvastatinei este ficatul, organul țintă de scădere a colesterolului.

Rosuvastatina crește numărul de receptori hepatici de LDL pe suprafața celulară, crescând captarea, catabolizarea LDL și inhibând sinteza hepatică de VLDL, prin aceasta reducând numărul total de particule VLDL și LDL.

Proprietăți farmacodinamice

Rosuvastatina reduce LDL-colesterolul, colesterolul total și trigliceridele și crește HDL-colesterolul. Ea scade, de asemenea, ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG și crește ApoA-I (vezi Tabelul 3). Rosuvastatina scade de asemenea valorile rapoartelor LDL-C/HDL-C, C total /HDL-C, non HDL-C/HDL-C și ApoB/ApoA-I.

Tabelul 3 Răspunsul dependent de doză la pacienți cu hipercolesterolemie primară (tip IIa și IIb) (modificarea procentuală medie ajustată față de valoarea inițială)

Doza	N	LDL-C	C-total	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

Un efect terapeutic este obținut într-o săptămână de la începerea tratamentului și 90% din răspunsul maxim se obține în 2 săptămâni. Răspunsul maxim este de obicei atins în 4 săptămâni și este menținut și după aceea.

Eficacitate clinică și siguranță

Rosuvastatina este eficientă la adulți cu hipercolesterolemie, cu și fără hipertrigliceridemie, indiferent de rasă, sex sau vârstă și în special în populația de diabetici sau la pacienți cu hipercolesterolemie familială.

Din datele colectate din studiile de fază III, s-a demonstrat eficacitatea rosuvastatinei în tratamentul majorității pacienților cu hipercolesterolemie tip IIa și IIb (valoare inițială medie a LDL-C de aproximativ 4,8 mmol/l) în vederea atingerii obiectivelor Ghidurilor Societății Europene de Ateroscleroză (EAS; 1998); aproximativ 80% din pacienții tratați cu 10 mg au atins obiectivele EAS pentru nivelurile LDL-C (<3 mmol/l).

Într-un studiu amplu, 435 de pacienți cu hipercolesterolemie heterozigotă familială au primit rosuvastatină în doze cuprinse între 20 mg și 80 mg într-un model de titrare forțată. Toate dozele au arătat efect benefic asupra parametrilor lipidici și asupra obiectivelor de tratament. După titrarea la o

doză zilnică de 40 mg (12 săptămâni de tratament), LDL-C s-a redus cu 53%. 33% dintre pacienți au atins obiectivele EAS pentru nivelurile LDL-C (<3 mmol/l).

Într-un studiu clinic deschis de titrare forțată, 42 de pacienți (inclusiv 8 copii și adolescenți) cu hipercolesterolemie familială homozigotă au fost evaluați pentru răspunsul lor la rosuvastatină în doze de 20 - 40 mg. În populația generală, reducerea medie a LDL-C a fost de 22%.

În studii clinice cu un număr limitat de pacienți, s-a arătat că rosuvastatina are o eficacitate suplimentară în sensul scăderii trigliceridelor când este folosită în combinație cu fenofibratul și în sensul creșterii HDL-C când se folosește în combinație cu niacina (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu clinic dublu orb, multicentric, controlat cu placebo (METEOR), 984 de pacienți cu vârste cuprinse între 45 și 70 de ani și cu risc mic de boală coronariană (definită ca risc Framingham <10% la mai mult de 10 ani), cu valori medii ale LDL-C de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL) dar cu ateroscleroză subclinică (detectată prin raportul grosimii medie/intimă a carotidei *Carotid Intima Media Thickness* - CIMT) au primit randomizat 40 mg rosuvastatină în doză zilnică unică sau placebo timp de doi 2 ani. Rosuvastatina a încetinit semnificativ rata de progresie a CIMT maxim pentru 12 locusuri ale arterei carotide comparativ cu placebo, cu -0,0145 mm/an [95% interval de încredere, -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$]. Modificarea de la valoarea inițială a fost de -0,0014 mm/an (-0,12%/an (nesemnificativ) pentru rosuvastatină în comparație cu o progresie de +0,0131 mm/an (1,12%/an ($p < 0,0001$)) pentru placebo. Nu a fost încă demonstrată o corelație directă între scăderea CIMT și reducerea riscului de evenimente cardiovasculare. Populația studiată în METEOR prezintă risc mic de boală coronariană și nu reprezintă populația țintă pentru tratamentul cu rosuvastatină la doza de 40 mg. Doza de 40 mg trebuie prescrisă numai la pacienții cu hipercolesterolemie severă cu risc cardiovascular înalt (vezi pct. 4.2).

În Justificarea Utilizării Statinelor în Prevenția Primară: Un Studiu Intervențional pentru Evaluarea Rosuvastatinei (JUPITER) efectul rosuvastatinei asupra apariției evenimentelor majore din boala cardiovasculară aterosclerotică, au fost evaluați 17802 bărbați (≥ 50 ani) și femei (≥ 60 ani).

Participanții la studiu au fost randomizați pentru a li se administra placebo ($n=8901$) sau rosuvastatină 20 mg o dată pe zi ($n=8901$) și au fost urmăriți pe o durată medie de 2 ani.

Concentrația plasmatică de LDL-colesterol a fost redusă cu 45% ($p < 0,001$) în grupul tratat cu rosuvastatină, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo.

Într-o analiză post studiu a subiecților din subgrupul cu risc mare, cu scor de risc Framingham inițial $>20\%$ (1558 subiecți), s-a observat o reducere semnificativă în ceea ce privește criteriul final de evaluare combinat constând în deces de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebral și infarct miocardic ($p=0,028$) în cazul tratamentului cu rosuvastatină față de administrarea de placebo.

Reducerea riscului absolut în frecvența evenimentului pentru 1000 pacienți-ani a fost 8,8.

În cadrul acestui grup cu risc mare, mortalitatea totală a rămas nemodificată ($p=0,193$). Într-o analiză post studiu privind subiecții din grupul cu risc mare (9302 subiecți în total), cu un risc inițial pe scala SCORE $\geq 5\%$ (extrapolat pentru a include subiecți cu vârsta de peste 65 ani), s-a observat o reducere semnificativă în ceea ce privește criteriul final de evaluare combinat constând în decesul de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebral și infarct miocardic ($p=0,0003$) pentru rosuvastatină, comparativ cu placebo. Reducerea absolută a riscului pentru frecvența evenimentului a fost 5,1 pentru 1000 pacient-ani. Mortalitatea totală a rămas nemodificată în cadrul acestui grup cu risc mare ($p=0,076$).

În studiul JUPITER, 6,6% dintre pacienții tratați cu rosuvastatină și 6,2% dintre subiecții la care s-a administrat placebo au întrerupt utilizarea medicației studiului din cauza unui eveniment advers. Cele mai frecvente evenimente adverse care au determinat întreruperea tratamentului au fost: mialgie (0,3% rosuvastatină, 0,2% placebo), durere abdominală (0,03% rosuvastatină, 0,02% placebo) și erupție cutanată tranzitorie (0,02% rosuvastatină, 0,03% placebo). Cele mai frecvente reacții adverse, apărute într-o proporție mai mare sau egală comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo au fost:

infecție urinară (8,7% rosuvastatină, 8,6% placebo), rinofaringită (7,6% rosuvastatină, 7,2% placebo), dureri lombare (7,6% rosuvastatină, 6,9% placebo) și mialgie (7,6% rosuvastatină, 6,6% placebo).

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic dublu-orb, randomizat, multicentric, controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni de studiu (n = 176,97 pacienți de sex masculin și 79 pacienți de sex feminin), urmat de o etapă de tip deschis de creștere a dozei de 40 de săptămâni (n = 173,96 pacienți de sex masculin și 77 pacienți de sex feminin), cu pacienți cu vârsta de 10-17 ani (Tanner stadiul II-V, fete la cel puțin 1 an după menarhă) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă tratați cu rosuvastatină 5, 10 sau 20 mg sau placebo zilnic timp de 12 săptămâni și apoi toți cu rosuvastatină zilnic timp de 40 de săptămâni. La intrarea în studiu, aproximativ 30% dintre pacienți au avut 10-13 ani și aproximativ 17%, 18%, 40% și 25% au fost în stadiul Tanner II, III, IV și respectiv V.

LDL-C a fost redus cu 38,3%, 44,6% și 50,0% de rosuvastatina 5, 10 și respectiv 20 mg, comparativ cu 0,7% pentru placebo.

La sfârșitul săptămânii 40, a etapei deschise, de creștere a dozei până la un maxim de 20 mg o dată pe zi, 70 din 173 pacienți (40,5%) au atins obiectivul de LDL-C mai mic de 2,8 mmol/l.

După un studiu cu durata de 52 săptămâni, nu au fost observate efecte asupra înălțimii, greutateii corporale, indexului masei corporale sau maturizării sexuale (vezi pct. 4.4). Acest studiu clinic (n=176) nu a fost adecvat pentru compararea efectelor adverse rare.

Rosuvastatina a fost de asemenea studiată într-un studiu clinic deschis, cu durata de 2 ani, în care au fost incluși 198 de copii cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani (88 de sex masculin și 110 de sex feminin, stadiile Tanner < II-V). Doza de început pentru toți pacienții a fost 5 mg rosuvastatină pe zi. La pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani (n=64) doza maximă a putut fi crescută treptat până la 10 mg zilnic iar la pacienții cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani (n=134) până la o doză maximă de 20 mg zilnic.

După 24 de luni de tratament cu rosuvastatină, reducerea procentuală medie de LDL-colesterol față de valoarea inițială, evaluată prin metoda celor mai mici pătrate (Least Square) a fost -43% (valoarea inițială: 236 mg/dl, luna 24: 133 mg/dL). Pentru fiecare grupă de vârstă, reducerile procentuale medii de LDL-colesterol față de valorile inițiale, evaluate prin metoda celor mai mici pătrate (Least Squares), au fost -43% (valoarea inițială: 234 mg/dL, luna 24: 124 mg/dL), -45% (valoarea inițială: 234 mg/dL, luna 24: 124 mg/dL) și -35% (valoarea inițială: 241mg/dL, luna 24: 153 mg/dL) pentru grupele de vârstă 6 până la <10, 10 până la <14 și respectiv 14 până la <18 ani.

De asemenea, rosuvastatina 5 mg, 10 mg și 20 mg a determinat modificări medii semnificative statistic față de valoarea inițială pentru următoarele obiective secundare ale lipidelor și lipoproteinelor: HDL-colesterol (HDL-C), colesterol total (TC), non-HDL-colesterol (non-HDL-C), LDL-colesterol (LDL-C)/HDL-colesterol (HDL-C), colesterol total (TC)/HDL-colesterol(HDL-C), trigliceride (TG)/HDL-colesterol(HDL-C), non HDL-colesterol (non-HDL-C)/HDL-colesterol (HDL-C), ApoproteinaB (ApoB), ApoproteinaB (ApoB)/ApoproteinaA-1 (ApoA-1). Aceste modificări au fost în sensul îmbunătățirii răspunsurilor lipidice, fiind susținute pe o perioadă de peste 2 ani.

Nu s-a detectat niciun efect asupra creșterii, greutateii, indicelui de masă corporală (BMI) sau maturității sexuale după 24 de luni de tratament (vezi pct 4.4).

Rosuvastatina a fost studiată într-un studiu încrucișat, dublu-orb, controlat cu placebo, multi-centric randomizat, în care au fost incluși 14 copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani) cu hipercolesterolemie familială homozigotă cărora li s-a administrat rosuvastatină cu 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo. Studiul a inclus o fază inițială cu dietă hipocalorică cu durata de 4 săptămâni în timpul căreia pacienții au fost tratați cu rosuvastatină 10 mg, o fază încrucișată care a inclus un tratament cu rosuvastatină 20 mg cu durata de 6 săptămâni precedată sau urmată de o perioadă de tratament de 6 săptămâni cu placebo, și o fază de menținere de 12 săptămâni în timpul căreia toți

pacienții au fost tratați cu rosuvastatină 20 mg. Pentru pacienții care au intrat în studiu cu terapia cu ezetimib sau afereză au continuat aceste tratamente pe perioada întregului studiu.

O reducere semnificativă statistic ($p=0,005$) și clinic a LDL-colesterol (22.3%, 85,4 mg/dL sau 2,2 mmol/L) a fost observată după 6 săptămâni de tratament cu rosuvastatină 20 mg, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. Au fost observate reduceri semnificative statistic ale nivelurilor de colesterol total (20,1%, $p=0.003$), non-HDL-colesterol (22.9%, $p=0.003$), și Apoproteina B (17.1%, $p=0.024$).

Reduceri au fost de asemenea observate pentru trigliceride (TG), LDL-colesterol/HDL-colesterol (LDLC/HDL-C), Colesterol total/ HDL-colesterol (Total- C/HDL-C), non-HDL-colesterol /HDL-colesterol (nonHDL-C/HDL-C), și Apoproteina B/ Apoproteina A-1 (ApoB/ApoA-1) după 6 săptămâni de tratament cu rosuvastatină 20 mg comparativ cu placebo. Reducerea în ceea ce privește LDL-colesterol după 6 săptămâni de tratament cu rosuvastatină 20 mg urmat de 6 săptămâni de tratament cu placebo a fost menținută după 12 săptămâni de tratament continuu.

Într-un studiu deschis de stabilire treptată a dozei la 7 copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 8 și 17 ani) cu hipercolesterolemie familială homozigotă (vezi mai sus) reducerea procentuală de LDL-colesterol (21,0%), Colesterol Total-C (19,2%), și non-HDL-colesterol (21,0%) față de valoarea inițială după 6 săptămâni de tratament cu rosuvastatină 20 mg a fost în concordanță cu cea observată în studiul menționat mai sus la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială homozigotă.

Agenția Europeană a Medicamentului a renunțat la obligația de a prezenta rezultatele studiilor privind utilizarea rosuvastatinei la toate grupele de copii și adolescenți, în tratamentul hipercolesterolemiei familiale homozigote, dislipidemie primare combinate (mixte) și pentru prevenția evenimentelor cardiovasculare (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție: concentrațiile plasmatice maxime de rosuvastatină sunt atinse în aproximativ 5 ore după administrarea orală. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 20%.

Distribuție: rosuvastatina este preluată majoritar de către ficat care este locul central de sinteză a colesterolului și de clearance al LDL-C. Volumul de distribuție al rosuvastatinei este de aproximativ 134 l. Aproximativ 90% din rosuvastatină este legată de proteinele plasmatice, în principal de albumine.

Metabolism: rosuvastatina este supusă unei metabolizări limitate (aproximativ 10%). Studiile de metabolism *in vitro* folosind hepatocite umane indică faptul că rosuvastatina este un substrat slab pentru metabolizarea efectuată de citocromul P450. CYP2C9 a fost izoenzima principală implicată, enzimele 2C19, 3A4 și 2D6 fiind implicate într-o proporție mai mică. Metaboliții principali identificați sunt N-desmetilul și lactona. Metabolitul N-desmetil este cu aproximativ 50% mai puțin activ decât rosuvastatina, în timp ce forma lactonă este considerată clinic inactivă. Rosuvastatina realizează mai mult de 90% din activitatea inhibitorie asupra HMG-CoA reductazei circulante.

Excreție: aproximativ 90% din doza de rosuvastatină este excretată nemodificată în scaun (fiind reprezentată de substanța activă absorbită și neabsorbită) iar restul se excretă prin urină. Aproximativ 5% se excretă nemodificată prin urină. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 19 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu crește la doze mai mari. Clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 50 litri/oră (coeficient de variație de 21,7%). Ca și în cazul altor inhibitori de HMG-CoA reductază, preluarea hepatică de rosuvastatină implică transportorul de membrană OATP-C. Acest transportor este important în eliminarea hepatică a rosuvastatinei.

Liniaritate: expunerea sistemică la rosuvastatină crește proporțional cu doza. Nu există modificări în parametrii farmacocinetici după administrarea de doze zilnice multiple.

Populații speciale:

Vârsta și sexul: Nu există efecte clinice relevante date de vârstă sau sex în farmacocinetica rosuvastatinei la adulți. Expunerea la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă este similară sau mai mică decât cea la adulți cu dislipidemie (vezi Copii și adolescenți de mai jos).

Rasa: Studiile de farmacocinetică arată o creștere de aproximativ 2 ori a valorilor medii ale ASC și Cmax la subiecții asiatici (japonezi, chinezi, filipinezi, vietnamezi și coreeni) în comparație cu populațiile caucaziene; indienii asiatici prezintă o creștere de aproximativ 1,3 ori a valorilor medii ale ASC și Cmax. O analiză de farmacocinetică populațională nu a arătat diferențe farmacocinetice clinic semnificative între grupurile de rasă caucaziană și neagră.

Insuficiența renală: Într-un studiu efectuat la subiecți cu grade variate de afectare renală, insuficiența renală ușoară sau moderată nu are nicio influență asupra concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei sau metabolitului N-desmetil. Subiecții cu alterare severă (clearance la creatinină <30 ml/min) au avut creșteri de 3 ori ale concentrației plasmatice și creșteri de 9 ori ale concentrației metabolitului N-desmetil comparativ cu voluntari sănătoși. Concentrațiile plasmatice ale rosuvastatinei la starea de echilibru la subiecții care fac hemodializă au fost cu aproximativ 50% mai mari comparativ cu cele de la voluntarii sănătoși.

Insuficiența hepatică: Într-un studiu efectuat la subiecți cu grade variate de afectare hepatică nu a existat nicio dovadă de expunere crescută la rosuvastatină la subiecții cu scoruri Child-Pugh de 7 sau mai mici. Cu toate acestea, doi subiecți cu scoruri Child-Pugh de 8 și 9 au prezentat o creștere a expunerii sistemice de cel puțin 2 ori în comparație cu subiecții cu scoruri Child-Pugh mai mici. Nu există nicio experiență la subiecții cu scoruri Child-Pugh mai mari de 9.

Polimorfisme genetice: Disponibilitatea inhibitorilor de HMG-CoA reductază, inclusiv rosuvastatina, implică proteinele transportoare OATP1B1 și BCRP. La pacienții cu polimorfisme genetice SLCO1B1 (OATP1B1) și/sau ABCG2 (BCRP) există un risc de expunere crescută la rosuvastatină. Polimorfismele individuale SLCO1B1 c.521CC și ABCG2 c.421AA sunt asociate cu o creștere a expunerii la rosuvastatină (ASC), comparativ cu genotipurile SLCO1B1 c.521TT sau ABCG2 c.421CC. Genotiparea specifică nu a fost stabilită în practica clinică, dar pentru pacienții la care se cunoaște că au aceste tipuri de polimorfism, este recomandată o doză zilnică scăzută de rosuvastatină.

Copii și adolescenți: Două studii farmacocinetice cu rosuvastatină (administrată sub formă de comprimate) la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă cu vârsta cuprinsă între 10-17 ani sau 6-17 ani (un total de 214 pacienți) au demonstrat că expunerea la copii și adolescenți este comparabilă sau mai mică decât cea la adulți. Expunerea la rosuvastatină a fost previzibilă în ceea ce privește doza și timpul pe o perioadă de peste 2 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele pre-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. Nu au fost evaluate efectele asupra hERG prin teste specifice. Reacțiile adverse care nu au fost observate în studiile clinice, dar care au fost observate la animale expuse nivelurilor similare celor din expunerea clinică au fost următoarele: în studiile de toxicitate cu doză repetată modificările de histologie hepatică datorate probabil acțiunii farmacologice a rosuvastatinei au fost observate la șoarece, șobolan și într-o mai mică măsură pe vezica biliară de câine, nefiind observate la maimuță. În plus, toxicitatea testiculară a fost observată la maimuțe și câini la doze mai mari. Toxicitatea reproductivă a fost evidentă la șobolani, cu scăderea taliei, greutateii și supraviețuirii descendenților, observată la doze toxice pentru mamă, expunerea sistemică fiind de câteva ori mai mare decât nivelul de expunere terapeutică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Rosuvastatină Terapia 5mg

Nucleu

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Citrăt de sodiu
Stearat de magneziu
Crospovidonă

Film

Opadry Yellow 02B82338 (hipromeloză 5cp, dioxid de titan (E 171), macrogol/PEG 400, oxid galben de fer (E172))

Rosuvastatină Terapia 10mg, 20mg, 40mg

Nucleu

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Citrăt de sodiu
Stearat de magneziu
Crospovidonă

Film

Opadry Pink 03B24082 (hipromeloză 6cp, dioxid de titan (E171), macrogol/PEG 400, oxid roșu de fer (E172))

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Al-PVC/Al

Blistere din OPA-Al-PE-desicant-PEÎD/Al

Rosuvastatină Terapia comprimate filmate sunt disponibile în blistere ce conțin 7, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 și 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr.124
Cluj-Napoca
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11824/2019/01-26
11825/2019/01-26
11826/2019/01-26
11827/2019/01-26

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2019