

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rovastamed 5 mg comprimate filmate
Rovastamed 10 mg comprimate filmate
Rovastamed 20 mg comprimate filmate
Rovastamed 40 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Rovastamed 5 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 5 mg (sub formă de rosuvastatină calcică).

Rovastamed 10 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 10 mg (sub formă de rosuvastatină calcică).

Rovastamed 20 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 20 mg (sub formă de rosuvastatină calcică).

Rovastamed 40 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 40 mg (sub formă de rosuvastatină calcică).

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat

Rovastamed 5 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 101,86 mg.

Rovastamed 10 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 96,79 mg.

Rovastamed 20 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 193,57 mg.

Rovastamed 40 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 174,98 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Rovastamed 5 mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, marcate cu "ROS" și "5" pe o față și netede pe cealaltă față, cu diametrul de 7 mm.

Rovastamed 10 mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz, marcate cu "ROS" și "10" pe o față și netede pe cealaltă față, cu diametrul de 7 mm.

Rovastamed 20 mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz, marcate cu "ROS" și "20" pe o față și netede pe cealaltă față, cu diametrul de 9 mm.

Rovastamed 40 mg: comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare roz, marcate cu "ROS" pe o față și "40" pe cealaltă față, cu dimensiunile de 6,8 x 11,4 mm.

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, incluzând hipercolesterolemie familială heterozigotă) sau dislipidemie mixtă (tip IIb), în asociere cu regimul alimentar, atunci când răspunsul la regimul alimentar și la alte metode non-farmacologice (de exemplu exerciții fizice, scădere ponderală) nu este adecvat.

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și mai mari cu hipercolesterolemie familială homozigotă, în asociere cu regimul alimentar și alte tratamente hipolipemiente (de exemplu afereza LDL) sau dacă astfel de tratamente nu sunt adecvate.

Prevenția evenimentelor cardiovasculare

Prevenția evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții încadrați cu risc înalt de a prezenta un prim eveniment cardiovascular (vezi pct. 5.1), în asociere cu corecția celorlalți factori de risc.

4.2 Doze și mod de administrare

Înainte de inițierea tratamentului, pacientul trebuie să înceapă un regim alimentar hipolipemiant, care trebuie continuat în timpul tratamentului. Doza trebuie individualizată în funcție de ținta terapeutică și de răspunsul pacientului, utilizând ghidurile actuale de tratament.

Doze

Tratamentul hipercolesterolemiei

Doza de inițiere recomandată este de 5 mg sau 10 mg administrată oral, o dată pe zi, atât la pacienții care nu au mai urmat un tratament cu statine, cât și la cei care schimbă tratamentul cu un inhibitor de HMG-CoA reductază administrat anterior. Alegerea dozei de inițiere trebuie să ia în considerare nivelul individual al colesterolului și riscul cardiovascular, precum și riscul de potențiale reacții adverse (vezi mai jos). Dacă este necesar, după 4 săptămâni se poate realiza ajustarea dozei la următorul nivel (vezi pct. 5.1).

Din cauza numărului crescut de rapoartări de reacții adverse la doza de 40 mg, comparativ cu dozele mai mici (vezi pct. 4.8), creșterea până la doza maximă de 40 mg trebuie avută în vedere numai la pacienții cu hipercolesterolemie severă și risc cardiovascular înalt (în special cei cu hipercolesterolemie familială), care nu ating ținta terapeutică cu doza de 20 mg și care vor fi supuși unor controale regulate (vezi pct. 4.4). Se recomandă supravegherea de către un specialist la inițierea dozei de 40 mg.

Prevenția evenimentelor cardiovasculare

În studiul de reducere a riscului de evenimente cardiovasculare, doza utilizată a fost de 20 mg zilnic (vezi pct 5.1).

Copii și adolescenți

Tratamentul la copii și adolescenți se face numai sub supraveghere medicală de specialitate.

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

Hipercolesterolemie familială homozigotă

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

- La copiii 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 copiii 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.

Doza trebuie crescută treptat în funcție de răspunsul fiecărui pacient la tratament și de tolerabilitate, conform ghidurile terapeutice în vigoare cu privire la utilizarea la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4). Înainte de inițierea tratamentului cu rosuvastatină, copiii și adolescenții trebuie să treacă la regimul standard de reducere a colesterolului; acest regim trebuie continuat în timpul tratamentului cu rosuvastatină.

Hipercolesterolemie familială homozigotă

La copii cu vârste în 6 și 17 ani cu hipercolesterolemie familială homozigotă, doza maximă recomandată este de 20 mg zilnic.

Se recomandă o doza inițială de 5 mg până la 10 mg zilnic în funcție de vârstă, greutate și utilizarea de statine anterior.

Titrarea la o doză maximă de 20 mg pe zi trebuie făcută în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitate mai ales la copii, ținând cont de recomandările de tratament pentru copii (vezi pct. 4.4). Copiii și adolescenții trebuie să urmeze o dietă standard de scădere a colesterolului înainte de a iniția tratamentul cu rosuvastatină; această dietă trebuie urmată și în timpul tratamentului cu rosuvastatină. Nu există date disponibile pentru doze mai mari de 20 mg la această grupă de pacienți.

Comprimatul filmat de 40 mg nu este adecvat pentru administrare la copii și adolescenți.

Copii cu vârsta sub 6 ani

Siguranța și eficacitatea administrării la copii cu vârsta sub 6 ani nu au fost studiate. Ca urmare, nu se recomandă administrarea rosuvastatinei la copii cu vârsta sub 6 ani.

Utilizarea la vârstnici

La pacienții cu vârsta > 70 ani, se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg (vezi pct. 4.4). Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Doze la pacienții cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei < 60 ml/min), doza inițială recomandată este de 5 mg. Doza de 40 mg este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă, este contraindicată administrarea Rovastamed în orice doză. (vezi pct. 4.3 și pct 5.2).

Doze la pacienții cu insuficiență hepatică

La pacienții cu scoruri Child-Pugh ≤ 7 nu s-a înregistrat o creștere a expunerii sistemice la rosuvastatină. Cu toate acestea, la pacienții cu scoruri Child-Pugh de 8 și 9 a fost observată creșterea expunerii sistemice la rosuvastatină (vezi pct. 5.2). La acești pacienți trebuie avută în vedere o evaluare a funcției renale (vezi pct. 4.4). Nu există experiență cu administrarea Rovastamed la subiecți cu scor Child-Pugh peste 9. Rovastamed este contraindicat la pacienții cu boală hepatică activă (vezi pct. 4.3).

Rasa

La subiecții asiatici au fost observate expuneri sistemice crescute (vezi pct. 4.3, 4.4 și pct. 5.2). La pacienții de origine asiatică este recomandată administrarea unei doze de inițiere de 5 mg. Doza de 40 mg este contraindicată la acești pacienți.

Polimorfisme genetice

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

Doze la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie

La pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie, doza inițială recomandată este de 5 mg (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 diferitelor proteine de transport (de exemplu, OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv de rbdomioliză), este crescut atunci când medicamentul este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică de rosuvastatina ca urmare a interacțiunilor cu aceste proteine de transport (de exemplu ciclosporină și unii inhibitori de protează, inclusiv combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir, și / sau tipranavir, vezi pct. 4.4 și 4.5). Atunci când este posibil, trebuie luate în considerare medicamente alternative, și, dacă este necesar, să se ia în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu Rovastamed. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Rovastamed este inevitabilă, beneficiul și riscul tratamentului concomitent și ajustările de dozare trebuie luate în considerare cu atenție (vezi pct. 4.5).

Mod de administrare

Rovastamed poate fi administrat în orice moment al zilei, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Rovastamed este contraindicat:

- la pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- la pacienții cu boală hepatică activă, inclusiv la cei cu creșteri inexplicabile, persistente ale transaminazelor serice și în cazul oricărei creșteri a transaminazelor de peste 3 x limita superioară a normalului (LSN);
- la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min);
- la pacienții cu miopatie;
- la pacienții care iau concomitent combinații de sofosbuvir/ velpatavir/ voxilaprevir (vezi pct. 4.5)
- la pacienții care primesc concomitent tratament cu ciclosporină;
- în timpul sarcinii și alăptării, precum și la femei de vârstă reproductivă care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție.

Doza de 40 mg este contraindicată la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie/rbdomioliză.

Acești factori includ:

- insuficiență renală moderată (clearance al creatininei < 60 ml/min);
- hipotiroidie;
- antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare;
- antecedente personale de toxicitate musculară la alt inhibitor de HMG-CoA reductază sau fibrat;
- abuzul de alcool etilic;
- situații în care este posibilă creșterea nivelelor plasmaticice;
- pacienți asiatici;

- tratamentul concomitent cu fibrați (vezi punctele 4.4, 4.5 și 5.2).

4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

Reacții adverse cutanate severe

La administrarea rosuvastatinei au fost raportate reacții adverse cutanate severe, inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. Atunci când li se prescrie, pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele sugestive pentru această reacție și monitorizați îndeaproape. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții adverse cutanate severe administrarea Rovastamed trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

În cazul în care un pacient a dezvoltat o reacție gravă la administrarea Rovastamed, cum sunt SSJ sau sindrom DRESS, tratamentul cu Rovastamed nu mai trebuie reluat niciodată la pacientul respectiv.

Efecte renale

La pacienții tratați cu doze mari de Rovastamed, în special cele de 40 mg, a fost observată apariția proteinuriei, detectată prin testarea rapidă (*dipstick*), în principal de origine tubulară, cu caracter tranzitoriu sau intermitent în majoritatea cazurilor. Nu s-a demonstrat că proteinuria este predictivă pentru boli renale acute sau progresive (vezi pct. 4.8). Rata de raportare a reacțiilor adverse grave renale din experiența de după punerea pe piață este mai mare pentru doza de 40 mg. În timpul urmăririi de rutină a pacienților tratați cu doze de 40 mg trebuie avută în vedere evaluarea funcției renale.

Efecte asupra mușchilor striati

La pacienții tratați cu Rovastamed în orice doză și în special, cu doze > 20 mg, au fost raportate efecte asupra mușchilor striati, de exemplu mialgii, miopatie și rar rabdmioliză. La utilizarea concomitentă de ezetimib concomitent cu inhibitori de HMG-CoA reductază au fost raportate foarte rare cazuri de rabdmioliză. Nu poate fi exclusă o interacțiune farmacodinamică (vezi pct. 4.5) și se recomandă precauție în cazul utilizării concomitente.

Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, din experiența de după punerea pe piață rata de raportare a rabdmioloziei asociată cu Rovastamed este mai mare pentru doza de 40 mg.

Determinarea creatin-kinazei

Creatin-kinaza (CK) nu trebuie determinată după un efort fizic susținut sau în prezența unei cauze alternative plauzibile de creștere a CK, care ar putea interfera interpretarea rezultatului. Dacă nivelul CK este semnificativ crescut (> 5 x LSN) trebuie efectuat un test de confirmare după 5-7 zile. Tratamentul nu trebuie început dacă testul repetat confirmă o valoare inițială a CK > 5 x LSN.

Înainte de începerea tratamentului

Rovastamed, ca și alți inhibitori ai HMG-Co reductazei, trebuie recomandat cu precauție la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie/rabdmioliză. Astfel de factori includ:

- insuficiență renală
- hipotiroidie
- antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare
- antecedente de toxicitate musculară după administrarea unui alt inhibitor de HMG-CoA reductază sau fibrat
- abuzul de alcool etilic
- vârsta > 70 ani
- situații în care poate surveni creșterea nivelurilor plasmaticice (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.2)
- tratamentul concomitent cu fibrați.

La astfel de pacienți, riscul tratamentului trebuie evaluat în contextul posibilului beneficiu clinic și se recomandă monitorizare clinică. Tratamentul nu trebuie inițiat dacă nivelele CK sunt semnificativ crescute inițial ($> 5 \times \text{LSN}$).

În timpul tratamentului

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat dureri inexplicabile, slăbiciune sau crampe musculare, în special dacă se asociază cu stare de rău sau febră. La acești pacienți trebuie determinat nivelul CK. Dacă valorile CK sunt mult crescute ($> 5 \times \text{LSN}$) sau dacă simptomele musculare sunt severe și determină un disconfort zilnic (chiar dacă nivelele CK sunt $\leq 5 \times \text{LSN}$) tratamentul trebuie întrerupt. Dacă simptomele se remit și valorile CK revin la normal, poate fi avută în vedere reînceperea tratamentului cu Rovastamed sau cu un alt inhibitor al HMG-CoA reductazei în doză minimă și cu o monitorizare strictă. Nu este necesară monitorizarea de rutină a valorilor CK la pacienții asimptomatici.

Au fost raportate foarte rare cazuri de miopatie necrozantă mediată imun (MNMI) în timpul sau după tratamentul cu statine, inclusiv rosuvastatina. MNMI se caracterizează clinic prin slăbiciune musculară proximală și valori crescute ale creatinkinazei serice care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine.

În studiile clinice nu s-a înregistrat nici o dovadă a unor efecte crescute asupra mușchilor scheletici la numărul redus de pacienți care au primit rosuvastatină concomitent cu alte medicamente.

Cu toate acestea, la pacienții care au primit tratament cu alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei concomitent cu derivați de acid fibric, care au inclus gemfibrozil, ciclosporină, acid nicotinic, antifungice azolice, inhibitori proteazici și antibiotice macrolide, a fost observată o creștere a incidenței miozitei și miopatiei.

Gemfibrozil crește riscul de miopatie atunci când este administrat concomitent cu unii inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Din acest motiv, nu se recomandă asocierea rosuvastatinei cu gemfibrozil. Beneficiul obținut prin modificările suplimentare ale nivelelor lipidelor prin asocierea rosuvastatinei cu fibrații sau niacină trebuie evaluat cu atenție, având în vedere potențialele riscuri ale unor astfel de asocieri. La doza de 40 mg este contraindicată administrarea concomitentă a unui fibrat. (Vezi pct. 4.5 și pct. 4.8).

Rosuvastatina nu trebuie să fie administrată concomitent cu formulări sistemice ale acidului fusidic sau în termen de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții la care utilizarea sistemică a acidului fusidic este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele cazuri letale), la pacienții care au primit acid fusidic și statine în asociere (vezi pct 4.5). Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat sfatul medicului în cazul în care apare orice simptom de slăbiciune musculară, durere sau sensibilitate.

Terapia cu statine poate fi reintrodusă la șapte zile după administrarea ultimei doze de acid fusidic.

În circumstanțe excepționale, în cazul în care este nevoie de administrarea sistemică prelungită a acidului fusidic, de exemplu, pentru tratamentul infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente a Rovastamed și a acidului fusidic ar trebui să fie luate în considerare numai de la caz la caz și sub supraveghere.

Rovastamed nu trebuie administrată niciunui pacient cu o afecțiune acută, severă, sugestivă pentru miopatie sau care predispune la dezvoltarea insuficienței renale secundare rabdomiolizei (de exemplu sepsis, hipotensiune arterială, intervenții chirurgicale majore, traumatisme, tulburări metabolice, endocrine și electrolitice severe; sau convulsii necontrolate).

Efecte hepatice

Ca și alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei, Rovastamed trebuie utilizat cu prudență la pacienții care consumă cantități excesive de alcool etilic și/sau care au antecedente de afecțiuni hepatice. Se recomandă efectuarea testelor de funcție hepatică înainte și la 3 luni după inițierea tratamentului. În cazul în care valoarea transaminazelor serice este de 3 ori mai mare decât limita superioară a normalului, se recomandă întreruperea tratamentului cu Rovastamed sau reducerea dozei. Din experiența de după punerea pe piață, frecvența de raportare a reacțiilor adverse hepatice grave (ce constau în principal în creșterea transaminazelor hepatice) este mai mare la doza de 40 mg. La pacienții cu hipercolesterolemie secundară hipotiroidiei sau sindromului nefrotic, afecțiunea de bază trebuie tratată înainte de începerea tratamentului cu Rovastamed.

Rasa

Studiile farmacocinetice indică o expunere crescută la pacienții asiatici, comparativ cu cei caucazieni (vezi pct. 4.2, 4.3 și pct. 5.2).

Inhibitorii de proteaze

Expunerea sistemică crescută la rosuvastatină a fost observată la subiecții la care s-a administrat rosuvastatina concomitent cu diferiți inhibitori de protează concomitent cu ritonavir. Trebuie luate în considerare atât beneficiul hipolipemiant prin utilizarea medicamentului la pacienții cu HIV la care se administrează inhibitori de protează cât și potențialul crescut al concentrațiilor plasmatice de rosuvastatină la inițierea și la titrarea dozelor de Rovastamed la pacienții tratați cu inhibitori de protează. Utilizarea concomitentă cu anumiți inhibitori de protează nu este recomandată decât dacă doza de Rovastamed este ajustată. (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Intoleranța la lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Boală pulmonară interstițială

În cazul unor statine au fost raportate cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, mai ales pentru tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.8). Semnele pot include dispnee, tuse neproductivă și deteriorarea stării generale de sănătate (oboseală, scădere în greutate și febră). Dacă se suspectează că un pacient a dezvoltat boală pulmonară interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Diabet zaharat

Există dovezi care sugerează că statinele cresc glicemia și, la unii pacienți cu risc crescut de apariție a diabetului zaharat, pot produce hiperglicemie cu valori care să necesite măsuri considerate de rutină la pacienții cu diabet zaharat diagnosticat. Cu toate acestea, riscul de apariție a diabetului zaharat este depășit de beneficiul reducerii riscului cardiovascular și, prin urmare, nu există un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc crescut (valori ale glicemiei în condiții de repus alimentar între 5,6 și 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², valori crescute ale trigliceridemie, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați clinic și paraclinic în acord cu ghidurile naționale.

În studiul clinic JUPITER, frecvența globală raportată de apariție a diabetului zaharat a fost de 2,8% în cazul administrării de rosuvastatină și de 2,3% la administrare de placebo, mai ales la pacienții cu valori ale glicemiei între 5,6 și 6,9 mmol/l în condiții de repaus alimentar.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani, cărora li se administrează rosuvastatină, evaluarea creșterii liniare (înălțime), greutateii, IMC (indicelui de masă corporală) și a caracterelor sexuale secundare prin stadiile Tanner, este limitată la o perioadă de doi ani. După doi ani de tratament, nu au fost observate efecte la nivelul creșterii în înălțime, greutateii, IMC sau maturizării sexuale (vezi pct 5.1).

Într-un studiu clinic efectuat la copii și adolescenți cărora li s-a administrat rosuvastatină timp de 52 de săptămâni, au fost observate mai frecvent după efort fizic sau activitate fizică intensă creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale CK >10 x LSN și simptome musculare, comparativ cu observațiile din studiile clinice de la adulți (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra rosuvastatinei

Inhibitorii proteinelor de transport: Rosuvastatina este un substrat pentru anumite proteine de transport, inclusiv de captare hepatică OATP1B1 cât și de eflux BCRP. Administrarea concomitentă a rosuvastatinei cu medicamente care sunt inhibitori ai acestor proteine de transport poate determina concentrații plasmatice crescute de rosuvastatină și un risc crescut de miopatie (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5 Tabelul 1).

Ciclosporină: În timpul tratamentului concomitent cu rosuvastatină și ciclosporină, valorile ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) ale rosuvastatinei au fost în medie de 7 ori mai mari decât cele constatate la voluntarii sănătoși (vezi Tabelul 1).

Rovastamed este contraindicat la pacienții cărora li se administrează concomitent ciclosporină (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă nu a influențat concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei.

Inhibitori de proteaze: Cu toate că nu este cunoscut cu exactitate mecanismul de interacțiune, utilizarea concomitentă a inhibitorilor de proteaze poate crește puternic expunerea la rosuvastatină (vezi tabelul 1). În studiile de farmacocinetică, administrarea concomitentă a 10 mg rosuvastatină și o asociere a doi inhibitori de protează (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) la voluntari sănătoși a fost asociată cu o creștere de aproximativ trei ori și cinci ori a ASC și respectiv C_{max} pentru rosuvastatină. Utilizarea concomitentă a Rovastamed și a unor combinații de inhibitori de proteaza pot fi luată în considerare după o analiză atentă de ajustare a dozelor de Rovastamed pe baza creșterii preconizate a expunerii la rosuvastatină (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5 tabelul 1).

Gemfibrozil și alte medicamente hipolipemiante: Utilizarea concomitentă de Rovastamed și gemfibrozil a determinat creșterea de 2 ori a C_{max} și ASC ale rosuvastatinei (vezi pct. 4.4). Pe baza datelor din studii clinice specifice pentru interacțiuni nu sunt de așteptat interacțiuni farmacocinetice relevante cu fenofibrat, cu toate că pot să apară interacțiuni farmacodinamice. Gemfibrozil, fenofibrat, alți fibrați și doze de hipolipemiante (> sau egale cu 1 g/zi) de niacină (acid nicotinic) cresc riscul de miopatie dacă sunt administrate concomitent cu inhibitori de HMG-CoA reductază, probabil pentru că pot determina miopatie când sunt administrați în monoterapie. Doza de 40 mg este contraindicată pentru administrarea concomitentă cu fibrați (vezi pct 4.3 și 4.4). Acești pacienți trebuie de asemenea să înceapă cu doze de 5 mg.

Ezetimib: Utilizarea concomitentă de Rovastamed 10 mg și ezetimibă 10 mg a determinat o creștere de 1,2 ori a ASC pentru rosuvastatină la subiecții cu hipercolesterolemie (Tabelul 1). Cu toate acestea, nu poate fi eliminată posibilitatea unei interacțiuni farmacodinamice, în ceea ce privește reacțiile adverse între rosuvastatină și ezetimibă (vezi pct 4.4).

Antiacide: Administrarea simultană de rosuvastatină și un antiacid sub formă de suspensie conținând hidroxid de aluminiu și magneziu a determinat scăderea concentrației plasmatice a rosuvastatinei cu aproximativ 50%.

Acest efect a fost mai mic atunci când antiacidul a fost administrat la 2 ore după rosuvastatină. Nu a fost studiată importanța clinică a acestei interacțiuni.

Eritromicină: Administrarea simultană de rosuvastatină și eritromicină a dus la scăderea cu 20% a ASC (0-t) și scăderea cu 30% a Cmax a rosuvastatinei. Această interacțiune poate fi determinată de creșterea motilității intestinale induse de către eritromicină.

Enzimele citocromului P450: Rezultatele din studiile *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 enzime. Nu s-au observat interacțiuni relevante clinic între rosuvastatină și fluconazol (un inhibitor al CYP2C9 și CYP3A4) sau ketoconazol (un inhibitor al CYP2A6 și CYP3A4).

Ticagrelor: Ticagrelor poate provoca insuficiență renală și poate afecta excreția renală a rosuvastatinei, crescând riscul acumulării de rosuvastatină. În unele cazuri, administrarea concomitentă de ticagrelor și rosuvastatina a dus la scăderea funcției renale, creșterea nivelului CPK și rabdomioliză. Se recomandă controlul funcției renale și al CPK în timpul utilizării concomitente de ticagrelor și rosuvastatină.

Interacțiuni care necesită ajustarea dozelor de rosuvastatină (vezi și tabelul 1):

Atunci când este necesară administrarea concomitentă a Rovastamed cu alte medicamente cunoscute a crește expunerea la rosuvastatină, dozele de Rovastamed trebuie ajustate. Începeți cu o doză de 5 mg de Rovastamed o dată pe zi, în cazul în care creșterea preconizată a expunerii (ASC) este de aproximativ de 2 ori sau mai mare. Doza maximă zilnică de Rovastamed trebuie ajustată astfel încât expunerea așteptată la rosuvastatină să nu depășească o doză de 40 mg de Rovastamed pe zi, luată fără asocierea concomitentă a unor medicamente cu care poate interacționa, de exemplu, o doză de 20 mg de Rovastamed cu gemfibrozil (creștere de 1,9 ori mai mare), și o doză de 10 mg de Rovastamed cu combinație ritonavir / atazanavir (creștere de 3,1-ori mai mare).

Tabelul 1: Dacă produsul crește valorile ASC a rosuvastatinei mai puțin decât dublu, doza inițială nu trebuie scăzută, dar se recomandă precauție dacă se crește doza mai mult de 20 mg

<i>Table 1 Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii_rosuvastatinei (ASC, în ordinea descrescătoare a magnitudinii) din studiile clinice publicate</i>		
<i>Creștere a ASC a rosuvastatinei de 2 ori sau mai mult</i>		
<i>Medicamentul administrat concomitent și doza</i>	<i>Doza de rosuvastatină</i>	<i>Schimbarea în valorile ASC* a rosuvastatinei</i>
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) o dată pe zi, 15 zile	10 mg, o singură doză	↑7.4 ori
Ciclosporină 75 mg de două ori pe zi până la 200 mg de două ori pe zi, 6 luni	10 mg o dată pe zi, 10 zile	↑7.1 ori
Darolutamidă 600 mg de două ori pe zi	5 mg, o singură doză	↑5.2 ori
Regorafenib 160 mg, o dată pe zi, 14 zile	5 mg, o singură doză	↑3.8 ori
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi, 8 zile	10 mg, o singură doză	↑3.1-ori
Velpatasvir 100 mg, o dată pe zi	10 mg, o singură doză	↑2.7 ori

Ombitasvir 25mg/ paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg o dată pe zi/ dasabuvir 400 mg de două ori pe zi, 14 zile	5 mg, o singură doză	↑2.6 ori
Grazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg o dată pe zi, 11 zile	10 mg, o singură doză	↑ 2.3 ori
Glecaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg o dată pe zi, 7 zile	5 mg o dată pe zi, 7 zile	↑ 2.2 ori
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 17 zile	20 mg o dată pe zi, 7 zile	↑2.1-ori
Clopidogrel 300 mg inițial urmat de 75 mg at 24 ore	20 mg, o singură doză	↑ 2 ori
Gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi, 7 zile	80 mg, o singură doză	↑1.9-ori
<i>Creșterea a ASC a rosuvastatinei mai puțin de 2 ori</i>		
Eltrombopag 75 mg o dată pe zi, 10 zile	10 mg, o singură doză	↑1.6-ori
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 7 zile	10 mg o dată pe zi, 7 days	↑1.5-ori
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg de două ori pe zi, 11 zile	10 mg, o singură doză	↑1.4-ori
Dronedarone 400 mg de două ori pe zi	Nu sunt disponibile	↑1.4-ori
Itraconazol 200 mg o dată pe zi, 5 zile	10 mg, o singură doză	** ↑1.4-ori
Ezetimib 10 mg o dată pe zi, 14 zile	10 mg, o dată pe zi, 14 zile	**↑1.2-ori
<i>Scăderea a ASC a rosuvastatinei</i>		
Eritromicină 500 mg de patru ori pe zi, 7 zile	80 mg, o singură doză	↓20%
Baicalin 50 mg de trei ori pe zi, 14 zile	20 mg, o singură doză	↓47%

*datele exprimate ca modificare de x ori reprezintă raportul simplu între valorile obținute în cazul administrării concomitente și valorile obținute în cazul administrării rosuvastatin în monoterapie. Datele exprimate ca modificări procentuale % reprezintă diferența procentuală relativă comparativ cu administrarea de rosuvastatin în monoterapie.

Creșterea este indicată cu ↑, iar scăderea cu ↓.

**mai multe studii de interacțiune au fost efectuate la diferite doze de rosuvastatină, tabelul arată cel mai semnificativ raport

ASC = aria de sub curbă;

Următoarele produse medicale/combinatii nu au avut un efect semnificativ clinic asupra raportului ASC al rosuvastatinei la administrarea concomitentă: Aleglitazar 0,3 mg în schemă de tratament de 7 zile; Fenofibrat 67 mg 7 zile, de trei ori pe zi; Fluconazol 200 mg 11 zile, o dată pe zi; Fosamprenavir

700 mg/ritonavir 100 mg 8 zile, de două ori pe zi; Ketoconazol 200 mg 7 zile, de două ori pe zi; Rifampină 450 mg 7 zile, o dată pe zi; Silimarină 140 mg 5 zile, de trei ori pe zi.

Efectul rosuvastatină asupra medicamentelor administrate concomitent

Antagoniști de vitamină K: Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, inițierea tratamentului sau creșterea treptată a dozei la pacienți tratați concomitent cu antagoniști de vitamină K (de exemplu warfarină sau un alt anticoagulant cumarinic) poate duce la creșterea International Normalised Ratio (INR). Întreruperea tratamentului sau scăderea dozelor de rosuvastatină poate duce la scăderea valorii INR. În astfel de situații, se impune monitorizarea valorilor INR.

Contraceptive orale/tratament de substituție hormonală (TSH): Administrarea concomitentă de rosuvastatină și un contraceptiv oral a determinat creșterea ASC pentru etinilestradiol și norgestrel cu 26% și, respectiv 34%. Această creștere a concentrațiilor plasmatică trebuie avută în vedere când se aleg dozele de contraceptive orale. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică pentru subiecții care utilizează concomitent rosuvastatină și TSH și, prin urmare, nu poate fi exclus un efect similar. Cu toate acestea, în studiile clinice, asocierea a fost frecvent utilizată la femei și a fost bine tolerată.

Alte medicamente:

Digoxină: pe baza datelor obținute din studiile specifice de interacțiune, nu sunt de așteptat interacțiuni relevante clinic în cazul administrării concomitente de digoxină.

Acid fusidic: riscul de miopatie, inclusiv rabdmioliză poate fi crescut prin administrarea concomitentă de acid fusidic cu statine. Mecanismul acestei interacțiuni (dacă este farmacodinamic sau farmacocinetic, sau ambele) este încă necunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdmioliză (inclusiv unele decese) la pacienții care au primit această combinație.

Dacă este necesar tratamentul sistemic cu acid fusidic, tratamentul cu rosuvastatină trebuie întrerupt pe durata tratamentului de acid fusidic. De asemenea, vezi pct 4.4.

Copii și adolescenți:

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți. Nivelul interacțiunilor la copii și adolescenți nu este cunoscut.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Rosuvastatina este contraindicată în cursul sarcinii și alăptării.

Sarcina

Femeile aflate la o vârstă cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive corespunzătoare.

Deoarece colesterolul și alți produși ai biosintezei colesterolului sunt esențiali pentru dezvoltarea fătului, riscul potențial al inhibării HMG-CoA reductazei depășește avantajul tratamentului în timpul sarcinii. Studiile efectuate la animale oferă informații limitate privind toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul utilizării acest medicament, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Alăptarea

Rosuvastatina se excretă în laptele matern, la șobolan. Nu există date privind excreția în laptele matern uman. (Vezi pct. 4.3).

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

Nu s-au efectuat studii care să determine efectul administrării de rosuvastatină asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pe baza proprietăților sale farmacodinamice, este puțin probabil ca rosuvastatina să afecteze aceste abilități.

La conducerea vehiculelor sau la folosirea utilajelor, trebuie avut în vedere că în timpul tratamentului pot să apară amețeli.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse care apar la administrarea de rosuvastatină sunt în general ușoare și tranzitorii. În studiile clinice controlate, mai puțin de 4% din pacienții tratați cu rosuvastatină au fost excluși din cauza manifestării de reacții adverse.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul următor prezintă profilul reacțiilor adverse pentru rosuvastatină, pe baza rezultatelor obținute din studiile clinice și experiența extinsă după punerea pe piață. Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în concordanță cu frecvența de manifestare și sistemul pe clase de organe (SCO).

Frecvența acestor reacții adverse a fost clasificată conform următoarelor convenții: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabelul 2. Reacții adverse pe baza rezultatelor obținute din studiile clinice și experiența de după punerea pe piață

<i>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Foarte rare</i>	<i>Cu frecvența necunoscută</i>
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie		
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate, inclusiv angioedem.		
Tulburări endocrine	Diabet zaharat ¹				
Tulburări psihice					Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, amețeli			Polineuropatii, pierderi de memorie	Neuropatie periferică, tulburări de somn (inclusiv insomnie și coșmaruri)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale					Tuse, dispnee

Tulburări gastro-intestinale	Constipație, greață, dureri abdominale		Pancreatită		Diaree
Tulburări hepatobiliare			Creșterea valorilor transaminazelor	Icter, hepatită	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie.			Sindrom Stevens-Johnson Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie		Miopatie (inclusiv miozită), rabdomioliză. Sindrom asemănător lupusului Ruptură musculară	Artralгии	Tulburări la nivelul tendoanelor, uneori complicate cu rupturi Miopatia necrotizantă mediată imun
Tulburări renale și ale căilor urinare				Hematurie	
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui				Ginecomastie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie				Edem
* Frecvența depinde de prezența sau absența factorilor de risc (valori ale glicemiei în condiții de repaus alimentar $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m ² , valori crescute ale trigliceridemieii, antecedente de hipertensiune arterială).					

Ca și alte inhibitoare ale HMG-CoA reductazei, incidența reacțiilor adverse are tendința de a depinde de doze.

Efecte renale

Proteinuria, evidențiată prin teste de tip dipstick și de cele mai multe ori de origine tubulară, a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină. Modificări ale proteinelor urinare de la “fără urme” sau “

urme” la “++” sau mai mult, au fost remarcate la mai puțin de 1% din pacienți, după o perioadă de tratament cu 10 mg și 20 mg, și la aproximativ 3% din pacienții tratați cu 40 mg. O creștere minoră a modificărilor de la “fără urme” sau “urme” la “+” s-a observat la doze de 20 mg.

În majoritatea cazurilor, proteinuria a scăzut sau a dispărut spontan în timpul tratamentului.

Reanalizarea datelor provenite din studii clinice și experiența de după punerea pe piață până în prezent, nu a identificat o asociere cauzală între proteinurie și boala renală acută sau progresivă. La pacienții tratați cu rosuvastatină, a fost remarcată hematurie datele din studiile clinice evidențiind că apariția acesteia este redusă.

Efecte musculo-scheletice

Au fost raportate efecte asupra musculaturii scheletice, cum sunt mialgia, mioipatia (inclusiv miozita), și, rareori, rabdomioliza cu sau fără insuficiență renală acută, la pacienții tratați cu rosuvastatină la toate dozele și în special la doze > 20 mg.

O creștere a concentrațiilor plasmatice de CK în funcție de doză, a fost remarcată la pacienții tratați cu rosuvastatină; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii. În cazul în care concentrațiile plasmatice de CK sunt crescute (> 5 ori limita superioară a normalului), tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

Efecte hepatice

Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei s-a observat creșterea transaminazelor proporțional cu doza, la un număr mic de pacienți tratați cu rosuvastatină; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii.

Pentru unele statine au fost raportate următoarele reacții adverse

- disfuncții sexuale
- cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în cazul tratamentului de lungă durată (vezi pct.4.4)

Frecvența raportată pentru rabdomioliză, reacțiile renale grave și reacțiile hepatice grave (care constau în principal în creșterea valorilor transaminazelor hepatice) este mai mare la doza de 40 mg.

Copii și adolescenți:

Într-un studiu de 52 de săptămâni cu copii și adolescenți, au fost observate creșteri ale creatin-kinazei >10x LSN și simptomele musculare după exercițiu fizic sau activitate fizică intensă, mai frecvent comparativ cu adulții (vezi pct. 4.4). În alte privințe, 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 din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există tratament specific în caz de supradozaj. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și trebuie instituite măsuri de susținere adecvate. Se recomandă monitorizarea funcției

hepatice și a concentrațiilor plasmatice de CK. Este puțin probabil ca hemodializa să aducă vreun beneficiu.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hipolipemiante, inhibitori ai HMG-CoA reductazei
Codul ATC: C10AA07

Mecanism de acțiune

Rosuvastatina este un inhibitor selectiv și competitiv al HMG-CoA reductazei, enzima limitantă de viteză care convertește 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A la mevalonat, un precursor al colesterolului. Principalul loc de acțiune al rosuvastatinei este ficatul, organul țintă pentru scăderea colesterolului.

Rosuvastatina crește numărul de receptori hepatici pentru LDL la suprafața celulară, crescând preluarea și catabolismul LDL și inhibă sinteza hepatică de VLDL, reducând astfel numărul total al particulelor de VLDL și LDL.

Efecte farmacodinamice

Rosuvastatina reduce nivelul crescut al LDL-colesterolului, colesterolul total și trigliceridelor și crește HDL-colesterolul. De asemenea, reduce ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG și crește ApoA-I (vezi Tabelul 3). Rosuvastatina reduce, de asemenea, raporturile LDL-C/HDL-C, C total /HDL-C, nonHDL-C/HDL-C și ApoB/ApoA-I.

Tabelul 3 Răspunsul în funcție de doză la pacienții cu hipercolesterolemie primară (tip IIa și IIb) (variația medie procentuală ajustată față de valoarea inițială)

Doza	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	nonHD L-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

În decurs de 1 săptămână de la inițierea tratamentului se obține un efect terapeutic, iar în 2 săptămâni se obține 90% din răspunsul maxim. Răspunsul maxim este, de obicei, atins după 4 săptămâni și se menține ulterior.

Eficacitate și siguranță clinică

Rosuvastatina este eficientă la adulții cu hipercolesterolemie, cu sau fără hipertrigliceridemie, indiferent de rasă, sex sau vârstă, precum și la grupe speciale de pacienți cum sunt diabeticii sau pacienții cu hipercolesterolemie familială.

Datele obținute din studiile de fază III au indicat eficacitatea rosuvastatinei în tratamentul majorității pacienților cu hipercolesterolemie tip IIa și IIb (LDL-C mediu inițial de aproximativ 4,8 mmol/l) în scăderea valorilor până la cele țintă recunoscute de Societatea Europeană de Ateroscleroză (SEA; 1998); aproximativ 80% dintre pacienții tratați cu 10 mg au atins valoarea țintă pentru LDL-C, recunoscută de SEA (<3 mmol/l).

Într-un studiu de amploare, 435 de pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă au fost tratați cu Rosuvastatină în doze care au variat de la 20 mg la 80 mg, într-un design de titrare a dozei. Toate dozele au demonstrat un beneficiu clinic asupra parametrilor lipidici și a atingerii valorilor țintă. După titrarea la o doză zilnică de 40 mg (12 săptămâni de tratament), LDL-C a fost redus cu 53%. 33% dintre pacienți au atins valorile țintă pentru LDL-C recomandate de SEA (<3 mmol/l).

Într-un studiu deschis de stabilire treptată a dozei, a fost evaluat răspunsul la Rosuvastatină în doze de 20-40 mg, la 42 de pacienți (inclusiv 8 pacienți copii) cu hipercolesterolemie familială homozigotă. În populația generală, reducerea medie a LDL-C a fost de 22%.

În studii clinice care au inclus un număr limitat de pacienți, Rosuvastatina a demonstrat o eficacitate suplimentară în scăderea trigliceridelor atunci când a fost utilizată concomitent cu fenofibrat și în creșterea HDL-C atunci când a fost utilizată concomitent cu niacina (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu multicentric, dublu-orb, placebo controlat (METEOR), 984 de pacienți cu vârsta între 45 și 70 de ani și cu risc scăzut pentru boală coronariană (definită ca risc Framingham <10% în 10 ani), cu LDL-C mediu de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), dar cu ateroscleroză subclinică (detectată prin Grosimea Medie a Intimei Carodiene) au fost randomizați pentru administrare de rosuvastatină 40 mg sau placebo zilnic, timp de 2 ani. Rosuvastatina a scăzut semnificativ rata de progresie a GMIC maxime la nivelul a 12 locuri de măsurare comparativ cu placebo, cu -0,0145 mm/an [interval de încredere 95% -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Modificarea față de nivelul de bază a fost de -0,0014 mm/an (-0,12%/an (nesemnificativ)) pentru rosuvastatină comparativ cu o progresie de +0,0131 mm/an (1.12%/an (p<0,0001)) pentru placebo. Nu a fost demonstrată încă o corelație directă între scăderea GMIC și reducerea riscului de evenimente cardiovasculare. Populația studiată în METEOR este cu risc scăzut de boală coronariană și nu reprezintă populația țintă pentru Rosuvastatină 40 mg. Doza de 40 mg trebuie prescrisă pacienților cu hipercolesterolemie severă cu risc cardiovascular înalt (vezi pct. 4.2).

În studiul JUPITER: Justificarea Utilizării Statinelor în Prevenția Primară – studiu intervențional de evaluare a rosuvastatinei, efectul rosuvastatinei asupra apariției evenimentelor cardiovasculare aterosclerotice a fost evaluat la 17802 bărbați (cu vârsta peste 50 ani) și femei (cu vârsta peste 60 ani).

Participanții la studiu au fost randomizați pe placebo (n=8901) sau rosuvastatină 20 mg o dată pe zi (n=8901) și au fost urmăriți pe o perioadă medie de 2 ani.

Concentrația de LDL-colesterol a fost scăzută cu 45% (p<0,001) în grupul cu rosuvastatină comparativ cu grupul placebo.

Într-o analiză post-hoc a unui subgrup cu risc crescut cu un scor inițial de risc Framingham >20% (1558 subiecți) s-a constatat o reducere semnificativă a criteriului de evaluare combinat de deces de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebral și infarct miocardic (p=0,028) pentru tratamentul cu rosuvastatină comparativ cu placebo. Reducerea riscului absolut măsurată în rata de evenimente la 1000 pacienți-ani a fost de 8,8. Mortalitatea totală nu s-a modificat în acest grup cu risc crescut (p=0,193). Într-o analiză post-hoc a unui subgrup (în total 9302 subiecți) cu risc crescut cu un scor inițial SCORE 5% (extrapolat pentru a include subiecți cu vârsta peste 65 de ani) s-a constatat o reducere semnificativă a criteriului de evaluare combinat deces de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebral și infarct miocardic (p=0,0003) pentru tratamentul cu rosuvastatină comparativ cu placebo. Reducerea riscului absolut măsurată în rata de evenimente a fost de 5,1 la 1000 pacienți-ani. Mortalitatea totală nu s-a modificat în acest grup cu risc crescut (p=0,076).

În studiul JUPITER 6,6% din pacienții la care s-a administrat rosuvastatină și 6,2% din cei la care s-a administrat placebo au întrerupt utilizarea medicației de studiu din cauza evenimentelor adverse. Cele

mai frecvente evenimente adverse care au determinat întreruperea tratamentului au fost: mialgia (0,3% rosuvastatină, 0,2% placebo), durerea abdominală (0,03% rosuvastatină, 0,02% placebo) și erupția cutanată tranzitorie (0,02% rosuvastatină, 0,03% placebo). Cele mai frecvente reacții adverse cu o frecvență mai mare sau egală cu cea din grupul placebo au fost infecția tractului urinar (8,7% rosuvastatină, 8,6% placebo), rinofaringita (7,6% rosuvastatină, 7,2% placebo), lombalgia (7,6% rosuvastatină, 6,9% placebo) și mialgia (7,6% rosuvastatină, 6,6% placebo).

Copii și adolescenți

Într-un studiu dublu-orb, randomizat, multi-centric, controlat cu placebo cu durata de 12 săptămâni (n=176, dintre care 97 bărbați și 79 femei), urmat de o fază deschisă de creștere treptată a dozei, cu durata de 40 săptămâni (n=173, dintre care 96 bărbați și 77 femei), pacienții cu vârsta cuprinsă între 10-17 ani (stadiu Tanner II-IV, fete la cel puțin un an de la prima menstruație) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă cărora li s-au administrat 5, 10 sau 20 mg rosuvastatină sau placebo zilnic, timp de 12 săptămâni și apoi rosuvastatină timp de 40 săptămâni. La intrarea în studiu, aproximativ 30% dintre pacienți aveau vârsta cuprinsă între 10-13 ani și 17%, 18%, 40%, și 25% erau în stadiu Tanner II, III, IV și, respectiv, V.

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

La sfârșitul celor 40 de săptămâni de studiu deschis de creșterea a dozei până la un maxim de 20 mg o dată pe zi, 70 din 173 de pacienți (40,5%) au atins valoarea țintă pentru LDL-C de mai puțin de 2,8 mmol/l.

După 52 săptămâni de tratament, nu au fost observate efecte asupra creșterii, greutateii, IMC sau maturizării sexuale (vezi pct 4.4). Acest studiu (n=176) nu a fost adecvat pentru compararea evenimentelor 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: 241 mg/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 variabile 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), Apoproteina B (ApoB), Apoproteina B (ApoB)/Apoproteina A-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 randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, încrucișat cu 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo la 14 copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani) cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Studiul a inclus o fază activă de introducere de 4 săptămâni de dietă în timpul căreia pacienții au fost tratați cu rosuvastatină 10 mg, o fază încrucișată care a constat într-o perioadă de tratament de 6 săptămâni cu rosuvastatină 20 mg precedată sau urmată de un placebo de 6 săptămâni perioada de tratament și o fază de întreținere de 12 săptămâni în timpul căreia toți pacienții au fost tratați cu rosuvastatină 20 mg. Pacienții care au intrat în studiul terapiei cu ezetimib sau afereză au continuat tratamentul pe parcursul întregului studiu. După 6 săptămâni de tratament cu rosuvastatină 20 mg comparativ cu placebo, a fost observată o reducere semnificativă statistic ($p = 0,005$) a LDL-C (22,3%, 85,4 mg / dL sau 2,2 mmol / L). Au fost observate reduceri semnificative statistic ale totalului C (20,1%, $p = 0,003$), non-HDL-C (22,9%, $p = 0,003$) și ApoB (17,1%, $p = 0,024$). De asemenea, s-au observat reduceri la TG, LDL-C / HDL-C, Total-C / HDL-C, non HDL-C / HDL-C și ApoB / ApoA-1 după 6 săptămâni de tratament cu rosuvastatină 20 mg față de placebo. Reducerea LDL-C după 6 săptămâni de tratament cu rosuvastatină 20 mg după 6 săptămâni de tratament cu placebo a fost menținută peste 12 săptămâni de tratament continuu.

Un pacient a avut o reducere suplimentară a LDL-C (8,0%), Total-C (6,7%) și non-HDL-C (7,4%) după 6 săptămâni de tratament cu 40 mg după titrare.

În timpul unui tratament extins, de tip deschis, la 9 dintre acești pacienți cu 20 mg rosuvastatină timp de până la 90 de săptămâni, reducerea LDL-C a fost menținută în intervalul de -12,1% până la -21,3%.

La cei 7 pacienți evaluabili copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 8 și 17 ani) din studiul deschis cu titrare forțată cu hipercolesterolemie familială homozigotă (vezi mai sus) reducerea procentuală de LDL-colesterol [LDL-C (21,0%)], Colesterol Total-C [CT(19,2%)], și non-HDL-colesterol [non-HDL-C (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.

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rosuvastatină 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 după aproximativ 5 ore de la administrarea orală. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 20%.

Distribuție:

Rosuvastatina este preluată extensiv la nivel hepatic, care este principalul sediu al sintezei colesterolului și al clearance-ului LDL-C. Volumul de distribuție al rosuvastatinei este de aproximativ 134 l. Aproximativ 90% din rosuvastatină este legată de proteinele plasmatice, în principal de albumină.

Metabolizare:

Rosuvastatina prezintă o metabolizare limitată (aproximativ 10%). Studiile de metabolizare in vitro utilizând hepatocite umane indică faptul că rosuvastatina este un substrat slab pentru metabolizarea bazată pe citocromul P450. CYP2C9 este principala izoenzimă implicată, 2C19, 3A4 și 2D6 fiind implicate într-o proporție mai redusă. Principalii metaboliți identificați sunt metaboliții N-desmetil și

lactonă. Metabolitul N-desmetil este cu aproximativ 50% mai puțin activ decât rosuvastatina, în timp ce forma lactonă este considerată inactivă clinic. Rosuvastatina este responsabilă de peste 90% din activitatea de inhibiție a HMG-CoA reductazei circulante.

Excreție:

Aproximativ 90% din doza de rosuvastatină este excretată nemodificată prin materiile fecale (inclusiv substanța activă absorbită și neabsorbită), restul fiind excretat pe cale urinară. Aproximativ 5% este excretată pe cale urinară, sub formă nemodificată. 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 mediu plasmatic geometric este de aproximativ 50 litri/oră (coeficient de variație 21,7%). Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, preluarea hepatică a rosuvastatinei implică transportorul membranelor OATP-C. Acest transportor este important pentru eliminarea hepatică a rosuvastatinei.

Linearitate/Non-linearitate:

Expunerea sistemică la rosuvastatină crește proporțional cu doza. Nu există modificări ale parametrilor farmacocinetici după administrarea unor doze zilnice multiple.

Grupe speciale de pacienți

Vârsta și sexul: Nu s-a înregistrat un efect clinic semnificativ al vârstei sau sexului asupra farmacocineticii rosuvastatinei la adulți. Farmacocinetica rosuvastatinei la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă a fost similară celei de la voluntarii adulți (vezi mai jos „Copii și adolescenți”).

Rasa: Studiile de farmacocinetică au indicat o creștere de aproximativ 2 ori a ASC și C_{max} medii la subiecții asiatici (japonezi, chinezi, filipinezi, vietnamezi și coreeni), comparativ cu cei de rasă caucaziană; asiaticii și indienii au prezentat o creștere de aproximativ 1,3 ori a ASC și C_{max} medii. O analiză populațională de farmacocinetică nu a relevat diferențe de farmacocinetică clinic semnificative între grupurile de rasă caucaziană și neagră.

Insuficiența renală: Într-un studiu care a inclus subiecți cu diverse grade de afectare renală, insuficiența renală ușoară și moderată nu au avut nicio influență asupra concentrațiilor plasmatiche ale rosuvastatinei sau metabolitului N-desmetil. Subiecții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) au prezentat o creștere de 3 ori a concentrației plasmatiche și o creștere de 9 ori a concentrației metabolitului N-desmetil comparativ cu subiecții sănătoși. Concentrațiile plasmatiche de echilibru la subiecți care efectuau hemodializă au fost cu aproximativ 50% mai mari comparativ cu cele înregistrate la voluntari sănătoși.

Insuficiența hepatică: Într-un studiu care a inclus subiecți cu diverse grade de insuficiență hepatică nu s-au înregistrat dovezi ale unei expuneri crescute la rosuvastatină la subiecții cu scor Child-Pugh de 7 sau mai mic. 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, comparativ cu subiecții cu scoruri Child-Pugh mai mici. Nu există experiență cu subiecți cu scoruri Child-Pugh peste 9.

Polimorfism genetic: Dispoziția de inhibitori ai HMG-CoA reductazei, inclusiv rosuvastatina, implică proteinele transportoare OATP1B1 și BCRP. La pacienții cu SLCO1B1 (OATP1B1) și / sau ABCG2 (BCRP), polimorfisme genetice există un risc de expunere crescută la rosuvastatină. Polimorfisme individuale ale SLCO1B1 c.521CC și ABCG2 c.421AA sunt asociate cu o expunere mai mare la rosuvastatină (ASC), comparativ cu genotipurile SLCO1B1 c.521TT sau ABCG2 c.421CC. Această genotipare specifică nu este stabilită în practica clinică, dar pentru pacienții cunoscuți cu aceste tipuri de polimorfisme, este recomandată o doză zilnică mai mică de Rovastamed.

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 2 ani.

5.3. Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. Testele specifice pentru efectele asupra hERG nu au fost evaluate. Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar văzute la animale la o expunere similară celor din studiile clinice au fost după cum urmează: În studiile de toxicitate după doze repetate au fost observate modificări histopatologice hepatice posibil din cauza acțiunii farmacologice a rosuvastatinei la șoareci, șobolani și cu o extensie mai mică a efectelor la nivelul vezicii biliare, la câini, dar nu și la maimuțe. În plus, la maimuțe și câini, la doze mari, a fost observată toxicitate testiculară. Toxicitatea asupra reproducerii a fost evidentă la șobolani, prin reducerea taliei, greutateii și supraviețuirii puilor, observate la doze materne toxice, cu expuneri sistemice de câteva ori mai mari decât nivelul terapeutic de expunere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină PH 101,
Dioxid de siliciu coloidal anhidru,
Crospovidonă tip A,
Celuloză microcristalină PH 102,
Lactoză monohidrat,
Stearat de magneziu.

Film:

Rovastamed 5 mg comprimate filmate:
Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Lactoză monohidrat
Triacetin
Oxid de fer galben (E172).

Rovastamed 10 mg comprimate filmate:
Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Lactoză monohidrat
Triacetin
Oxid de fer roșu (E172).

Rovastamed 20 mg comprimate filmate:
Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Lactoză monohidrat
Triacetin
Oxid de fer roșu (E172).

Rovastamed 40 mg comprimate filmate:

Hipromeloză

Dioxid de titan (E 171)

Lactoză monohidrat

Triacetin

Oxid de fer roșu (E172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt ambalate în blistere OPA-Al-PVC/Al.

Cutii a câte 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 sau 100 comprimate filmate

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

6.6 Instrucțiuni privind pregătirea medicamentului în vederea administrării și eliminării reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.,

1-10 Constantinoupoleos str. 3011 Limassol,

Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rovastamed 5 mg comprimate filmate

10747/2018/01 – ambalaj cu 14 comprimate filmate

10747/2018/02 – ambalaj cu 20 comprimate filmate

10747/2018/03 – ambalaj cu 28 comprimate filmate

10747/2018/04 – ambalaj cu 30 comprimate filmate

10747/2018/05 – ambalaj cu 56 comprimate filmate

10747/2018/06 – ambalaj cu 60 comprimate filmate

10747/2018/07 – ambalaj cu 84 comprimate filmate

10747/2018/08 – ambalaj cu 90 comprimate filmate

10747/2018/09 – ambalaj cu 100 comprimate filmate

Rovastamed 10 mg comprimate filmate

10748/2018/01 – ambalaj cu 14 comprimate filmate
10748/2018/02 – ambalaj cu 20 comprimate filmate
10748/2018/03 – ambalaj cu 28 comprimate filmate
10748/2018/04 – ambalaj cu 30 comprimate filmate
10748/2018/05 – ambalaj cu 56 comprimate filmate
10748/2018/06 – ambalaj cu 60 comprimate filmate
10748/2018/07 – ambalaj cu 84 comprimate filmate
10748/2018/08 – ambalaj cu 90 comprimate filmate
10748/2018/09 – ambalaj cu 100 comprimate filmate

Rovastamed 20 mg comprimate filmate

10749/2018/01 – ambalaj cu 14 comprimate filmate
10749/2018/02 – ambalaj cu 20 comprimate filmate
10749/2018/03 – ambalaj cu 28 comprimate filmate
10749/2018/04 – ambalaj cu 30 comprimate filmate
10749/2018/05 – ambalaj cu 56 comprimate filmate
10749/2018/06 – ambalaj cu 60 comprimate filmate
10749/2018/07 – ambalaj cu 84 comprimate filmate
10749/2018/08 – ambalaj cu 90 comprimate filmate
10749/2018/09 – ambalaj cu 100 comprimate filmate

Rovastamed 40 mg comprimate filmate

10750/2018/01 – ambalaj cu 14 comprimate filmate
10750/2018/02 – ambalaj cu 20 comprimate filmate
10750/2018/03 – ambalaj cu 28 comprimate filmate
10750/2018/04 – ambalaj cu 30 comprimate filmate
10750/2018/05 – ambalaj cu 56 comprimate filmate
10750/2018/06 – ambalaj cu 60 comprimate filmate
10750/2018/07 – ambalaj cu 84 comprimate filmate
10750/2018/08 – ambalaj cu 90 comprimate filmate
10750/2018/09 – ambalaj cu 100 comprimate filmate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2022