

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rosuvastatina MSN Laboratories 5 mg comprimate filmate
Rosuvastatina MSN Laboratories 10 mg comprimate filmate
Rosuvastatina MSN Laboratories 20 mg comprimate filmate
Rosuvastatina MSN Laboratories 40 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține rosuvastatină 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg (sub formă de rosuvastatină calcică).

Excipienți cu efect cunoscut:

5 mg/10mg: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 1,26 mg .

20 mg/40mg: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 2,52 mg .

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

[Rosuvastatina MSN Laboratories 5 mg:]

Comprimate filmate, de formă rotundă, biconvexe, cu diametru de 7 mm și grosime de 4 mm, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu "R5" pe una din fețe și netede pe cealaltă față.

[Rosuvastatina MSN Laboratories 10 mg:]

Comprimate filmate, de formă rotundă, biconvexe, cu diametru de 7 mm și grosime de 4 mm, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu "R10" pe una din fețe și netede pe cealaltă față.

[Rosuvastatina MSN Laboratories 20 mg:]

Comprimate filmate, de formă rotundă, biconvexe, cu diametru de 9 mm și grosime de 5 mm, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu "R20" pe una din fețe și netede pe cealaltă față.

[Rosuvastatina MSN Laboratories 40 mg:]

Comprimate filmate, de formă ovală, biconvexe, cu lungime de 12 mm și lățime de 7 mm și grosime de 4 mm, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu "R" pe una din fețe și cu "40" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipercolesterolemiei

Rosuvastatina MSN Laboratories este indicată la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu hipercolesterolemie primară (tipul IIa, inclusiv hipercolesterolemie familială heterozigotă) sau cu dislipidemie mixtă (tipul IIb), ca adjuvant la regimul alimentar, atunci când răspunsul la regim alimentar și la alte tratamente non-farmacologice (de exemplu exercițiu fizic, scădere ponderală) este inadecvat.

Adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani sau mai mult cu hipercolesterolemie familială homozigotă, ca adjuvant la regimul alimentar și la alte tratamente hipolipemiante (de exemplu LDL-afereză), sau în cazul în care astfel de tratamente nu sunt adecvate.

Prevenția evenimentelor cardiovasculare

Prevenția evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu risc crescut 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 inițierea tratamentului, pacientul trebuie să urmeze un regim hipocolesterolemiat standard, regim care trebuie continuat și în timpul tratamentului. Doza trebuie adaptată pentru fiecare pacient, în funcție de obiectivul tratamentului și de răspunsul pacientului, respectând recomandările din ghidurile actuale de tratament.

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

Tratamentul hipercolesterolemiei

Doza inițială recomandată este de 5 sau 10 mg, administrată oral, 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 și de aprecierea riscului cardiovascular, precum și de riscul potențial al reacțiilor adverse (vezi mai jos). Dacă este necesar, doza poate fi crescută după 4 săptămâni (vezi pct. 5.1). Din cauza creșterii incidenței reacțiilor adverse la utilizarea dozei de 40 mg, comparativ cu administrarea de 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 și risc cardiovascular crescut (în particular la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă), 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). Este necesară monitorizare de specialitate la inițierea tratamentului cu doze de 40 mg.

Prevenția evenimentelor cardiovasculare

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

Copii și adolescenți

Utilizarea la copii și adolescenți trebuie efectuată de către specialiști.

Copii și adolescenți cu vârste de 6 la 17 ani (Tanner Stage <II-V)

Hipercolesterolemie familială Heterozigotă

La copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, doza zilnică obișnuită de început este de 5 mg.

- La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă doza uzuală este cuprinsă între 5-10 mg oral zilnic. Siguranța și eficacitatea unor doze mai mari de 10 mg nu a fost studiată la această grupă de pacienți.
- La copiii cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă doza uzuală este cuprinsă între 5-20 mg oral zilnic. Siguranța și eficacitatea unor doze mai mari de 20 mg, nu a fost studiată la această grupă de pacienți.

Creșterea treptată a dozei trebuie condusă în acord cu răspunsul individual și toleranța la copii și adolescenți, conform recomandărilor tratamentului la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4).

Copiii și adolescenții trebuie să înceapă regimul alimentar standard de scădere a colesterolului înainte de inițierea tratamentului cu rosuvastatină; regimul alimentar trebuie continuat în timpul tratamentului cu rosuvastatină.

Hipercolesterolemie familială homozigotă

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, cu hipercolesterolemie familială homozigotă, doza maximă recomandată este de 20 mg o dată pe zi. Se recomandă o doză inițială de 5 până la 10 mg o dată pe zi, în funcție de vârstă, greutate și utilizarea prealabilă a statinei. Titrarea dozei maxime de 20 mg o dată pe zi trebuie efectuată în funcție de răspunsul individual și tolerabilitatea la copii și adolescenți, așa cum arată recomandările de tratament la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4). Copiii și adolescenții trebuie plasați pe regim alimentar standard pentru reducerea colesterolului înainte de inițierea tratamentului cu rosuvastatină; regim care trebuie continuat în timpul tratamentului cu rosuvastatină. Există experiență limitată cu alte doze decât 20 mg la această grupă de pacienți.

Comprimetele de 40 mg nu sunt recomandate pentru utilizare la copii și adolescenți .

Copii cu vârsta sub 6 ani

Siguranța și eficacitatea utilizării la copii sub 6 ani nu a fost studiată. Rosuvastatină MSN Laboratories nu este recomandată pentru utilizarea la copii cu vârsta sub 6 ani.

Utilizare la vârstnici

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

Doze la pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Doza inițială recomandată la pacienți cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei <60 ml/min) este de 5 mg. Utilizarea dozelor de 40 mg este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală moderată. Utilizarea Rosuvastatina MSN Laboratories la pacienții cu insuficiență renală severă este contraindicată, la orice doză (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Doze la pacienți cu insuficiență hepatică

Pentru pacienții cu scoruri Child-Pugh de 7 sau mai mici nu s-a constatat creșterea expunerii sistemice la rosuvastatină. Cu toate acestea, creșterea expunerii sistemice a fost observată la pacienți cu scoruri Child-Pugh de 8 și 9 (vezi pct. 5.2). La acești pacienți trebuie avută în vedere evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.4). Nu există experiență clinică la pacienți cu scoruri Child-Pugh peste 9. Rosuvastatina MSN Laboratories este contraindicată la pacienții cu boală hepatică activă (vezi pct. 4.3).

Rasa

La subiecții asiatici a fost observată creșterea expunerii sistemice (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2). La pacienții de origine asiatică, se recomandă o doză inițială de 5 mg. Doza de 40 mg este contraindicată la acești pacienți.

Polimorfisme genetice

Polimorfismele genetice specifice sunt cunoscute că pot conduce la o creștere a expunerii la rosuvastatină (vezi pct. 5.2). Pentru pacienții cunoscuți ca având astfel de tipuri specifice de polimorfisme, se recomandă o doză minimă zilnică de rosuvastatină.

Doze la pacienți cu factori de risc de miopatie

La pacienți cu factori de risc de miopatie, doza inițială recomandată este de 5 mg (vezi pct. 4.4).

Dozele de 40 mg sunt contraindicate la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

Terapie concomitentă

Rosuvastatina este un substrat al mai multor proteine transportoare (de exemplu, OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv rhabdomicoliză) este crescut în cazul în care rosuvastatina este administrată concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică a rosuvastatinei din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina și anumiți inhibitori de protează ce includ 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, întreruperea temporară a tratamentului cu rosuvastatină. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu rosuvastatină este inevitabilă, trebuie să se analizeze cu atenție beneficiile și riscurile tratamentului concomitent și ajustarea dozei de rosuvastatină (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Rosuvastatina este contraindicată:

- la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- la pacienți cu boală hepatică activă, incluzând creșterea inexplicabilă, persistentă, a valorilor serice ale transaminazelor hepatice și orice creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice care depășește de 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN).
- la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min).
- la pacienți cu miopatie.
- la pacienți tratați concomitent cu o combinație de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct. 4.5).
- la pacienți tratați concomitent cu ciclosporină.
- în timpul sarcinii și alăptării și la femeile aflate în perioada fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive corespunzătoare.

Doza de 40 mg este contraindicată la pacienți cu factori de risc de miopatie/rhabdomicoliză. Astfel de factori de risc includ:

- insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei <60 ml/min)
- hipotiroidism
- antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare
- antecedente de toxicitate musculară la un alt inhibitor al HMG-CoA reductază sau fibrați
- consum exagerat de alcool etilic
- situații în care concentrația plasmatică a medicamentului crește
- pacienți de origine asiatică
- tratamentul concomitent cu fibrați.

(Vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În câteva cazuri s-a raportat că statinele induc de novo sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistentă (vezi punctul 4.8). Administrarea Rosuvastatină MSN Laboratories trebuie întreruptă în cazul agravării simptomelor. S-au raportate recurențe în cazul în care s-a (re)administrat aceeași statină sau una diferită.

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 doze mai mari de rosuvastatină, în particular 40 mg, și în cele mai multe cazuri a fost tranzitorie sau intermitentă. Nu s-a evidențiat că proteinuria ar fi un factor predictiv al unei boli renale acute sau progresive (vezi pct. 4.8). În perioada de după punerea pe piață a medicamentului, la utilizarea dozei de 40 mg, incidența raportărilor de reacții adverse grave renale este mai mare. În cazul pacienților tratați cu doze de 40 mg, trebuie avută în vedere o evaluare a funcției renale în cadrul monitorizării de rutină.

Efecte la nivelul musculaturii scheletice

La pacienții tratați cu rosuvastatină au fost raportate reacții adverse la nivelul mușchilor scheletici, cum sunt mialgie, miopatie și, rareori, rbdomioliză, la toate dozele și în special la doze >20 mg. În cazuri foarte rare, a fost raportată rbdomioliză în cazul administrării concomitente de ezetimib și inhibitori de HMG-CoA reductază. Nu poate fi exclusă interacțiunea farmacodinamică (vezi pct. 4.5) și sunt necesare precauții în cazul unor astfel de administrări concomitente.

Similar altor inhibitori de HMG-CoA reductază, frecvența raportărilor de rbdomioliză asociată tratamentului cu rosuvastatină în perioada de după punerea pe piață a medicamentului este mai mare în cazul dozelor de 40 mg.

Determinarea valorilor creatinkinazei

Concentrația plasmatică a creatinkinazei (CK) nu trebuie măsurată după efectuarea unor exerciții fizice intense sau în prezența unei cauze evidente care ar putea să ducă la creșterea valorilor CK și care ar putea modifica interpretarea rezultatului. În cazul în care concentrațiile plasmatiche inițiale ale CK sunt crescute în mod semnificativ (> 5 x LSVN), trebuie efectuat un test de confirmare în următoarele 5-7 zile. Dacă repetarea testului confirmă o valoare inițială a CK > 5 x LSVN, tratamentul nu trebuie început.

Înainte de tratament

Similar altor inhibitori de HMG-CoA reductază, rosuvastatină trebuie administrată cu prudență la pacienții care prezintă factori predispozanți pentru miopatie/rbdomioliză. Acești factori includ:

- insuficiență renală
- hipotiroidism
- antecedente personale sau heredocolaterale de afecțiuni musculare ereditare
- antecedente de toxicitate musculară la administrarea altor inhibitori de HMG-CoA reductază sau a fibraților
- consum exagerat de alcool etilic
- vârstă >70 ani
- situații în care poate apărea o creștere a concentrațiilor plasmatiche ale medicamentului (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.2)
- tratament concomitent cu fibrați.

La aceste categorii de pacienți, riscul trebuie evaluat în funcție de posibilele beneficii ale tratamentului și este recomandată monitorizarea clinică. Dacă valorile concentrațiilor plasmatiche ale CK sunt semnificativ crescute față de valorile bazale (> 5xLSVN) tratamentul nu trebuie inițiat.

În timpul tratamentului

Pacienților trebuie să li se recomande să raporteze imediat durerile musculare inexplicabile, hipotonia musculară sau crampele, mai ales dacă acestea se asociază cu stare generală de rău sau febră. La acești pacienți trebuie

măsurate concentrațiile plasmatiche ale CK. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care concentrațiile plasmatiche ale CK sunt mult crescute ($>5 \times \text{LSVN}$) sau dacă simptomele musculare sunt severe și determină un disconfort zilnic (chiar și în cazul în care concentrațiile plasmatiche ale CK sunt $\leq 5 \times \text{LSVN}$). Dacă simptomele se remit și concentrațiile plasmatiche ale CK revin la normal, atunci trebuie avută în vedere reluarea tratamentului cu rosuvastatină sau cu un alt inhibitor de HMG-CoA reductază, cu cea mai mică doză și sub o monitorizare atentă. Monitorizarea de rutină a concentrațiilor plasmatiche ale CK la pacienții asimptomatici nu este justificată. Au fost raportate cazuri foarte rare de miopatie necrotică mediată imun (MNMI) în timpul și după tratamentul cu statine, inclusiv rosuvastatină. MNMI este caracterizată din punct de vedere clinic prin slăbiciune musculară proximală și concentrații crescute ale creatin kinazei, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine.

În studiile clinice, la un număr mic de pacienți tratați cu rosuvastatină și un alt medicament administrat concomitent, nu s-a înregistrat o incidență mai mare a efectelor asupra musculaturii scheletice. Cu toate acestea, la pacienții tratați cu alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei concomitent cu derivați de acid fibric cum este gemfibrozilul, ciclosporină, acid nicotinic, antifungice azolice, inhibitori ai proteazelor și antibiotice de tipul macrolidelor, s-a constatat o incidență crescută a miozitei și miopatiei. Gemfibrozilul crește riscul de miopatie atunci când este administrat concomitent cu unii inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Prin urmare, asocierea dintre rosuvastatină și gemfibrozil nu este recomandată. Beneficiul privind scăderea suplimentară a concentrațiilor plasmatiche de lipide prin administrarea asociată de rosuvastatină și fibrați sau niacină trebuie atent evaluat față de potențialele riscuri ale acestei asocieri. Doza de 40 mg este contraindicată la utilizarea concomitentă cu fibrați (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Rosuvastatina MSN Laboratories nu trebuie administrat concomitent cu formele farmaceutice de acid fusidic cu administrare sistemică sau într-un interval de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții la care administrarea sistemică a acidului fusidic este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rhabdmioliză (inclusiv unele cu evoluție letală) la pacienții care au utilizat tratament cu acid fusidic în asociere cu statine (vezi pct. 4.5). Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat asistență medicală în cazul în care apar simptome de slăbiciune musculară, durere sau sensibilitate.

Tratamentul cu statină poate fi reintrodus la șapte zile după ultima doză de acid fusidic. În cazurile excepționale în care este necesar tratamentul sistemic de lungă durată cu acid fusidic, de exemplu în tratamentul infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente a Rosuvastatinei MSN Laboratories și acidului fusidic trebuie luată în considerare pentru fiecare caz în parte și sub strictă supraveghere medicală.

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

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 reacțiilor cutanate severe și trebuie monitorizați cu atenție. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru această reacție, administrarea Rosuvastatinei MSN Laboratories trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. În cazul în care un pacient a dezvoltat o reacție gravă la administrarea Rosuvastatinei MSN Laboratories, cum sunt SSJ sau sindromul DRESS, tratamentul cu Rosuvastatina MSN Laboratories nu mai trebuie reluat niciodată la pacientul respectiv.

Efecte hepatice

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, rosuvastatina trebuie utilizată cu prudență la pacienții care consumă cantități excesive de alcool etilic și/sau cu antecedente de boală hepatică.

Se recomandă efectuarea de teste funcționale hepatice înainte de începerea tratamentului și la 3 luni după inițierea tratamentului. În cazul în care concentrația plasmatică a transaminazelor hepatice este de 3 ori mai mare decât limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu rosuvastatină trebuie întrerupt sau doza trebuie redusă. Incidența reacțiilor hepatice grave (constând, în principal, în creșterea valorilor serice ale transaminazelor hepatice) este mai mare în perioada de după punerea pe piață a medicamentului, pentru doza de 40 mg.

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

Rasa

Rezultatele studiilor de farmacocinetică arată o creștere a expunerii la pacienții de rasă asiatică, comparativ cu cei de rasă caucaziană (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Inhibitorii de proteaze

La subiecții la care s-a administrat rosuvastatină concomitent cu diverși inhibitori de protează în asociere cu ritonavir s-a observat o creștere a expunerii sistemice la rosuvastatină. Trebuie luate în considerare atât beneficiile scăderii nivelului de lipide prin utilizarea rosuvastatinei la pacienții infectați cu HIV care primesc inhibitori de protează cât și posibilitatea de a avea concentrații plasmatiche de rosuvastatină crescute la inițierea și la creșterea treptată a dozelor de rosuvastatină la pacienții tratați cu inhibitori de protează. Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu anumiți inhibitori de protează decât dacă doza de rosuvastatină este ajustată (Vezi pct. 4.2 și 4.5).

Intoleranță 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

Au fost raportate cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială în cazul tratamentului cu unele statine, în special în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.8). Tabloul clinic poate include dispnee, tuse neproductivă și deteriorare a stării generale (fatigabilitate, scădere ponderală și febră). Dacă se suspectează că un pacient a dezvoltat boală pulmonară interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Diabet zaharat

Conform anumitor date, creșterea glicemiei reprezintă un efect de clasă al statinelor și la unii pacienți, care prezintă risc crescut de apariție a diabetului zaharat, acestea pot determina hiperglicemie care necesită instituirea unui tratament antidiabetic.

Cu toate acestea, acest risc are mai mică importanță decât reducerea riscului cardiovascular care se obține cu ajutorul statinelor și, prin urmare, nu trebuie să reprezinte un motiv pentru oprirea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc (glicemie à jeun de la 5,6 la 6,9 mmol/l, IMC >30 kg/m², concentrație plasmatică crescută a trigliceridelor, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați clinic și biochimic în concordanță cu ghidurile terapeutice naționale.

În studiul JUPITER, frecvența globală raportată a diabetului zaharat a fost 2,8% la pacienții tratați cu rosuvastatină și 2,3 % la pacienții la care s-a administrat placebo, mai ales la cei cu nivel à jeun al glicemiei cuprins între 5,6 și 6,9 mmol/l.

Copii și adolescenți

Evaluarea înălțimii, greutatei corporale, IMC (indicele 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 perioada de doi ani. După doi ani de studiu de tratament, nu a fost detectat niciun efect asupra creșterii, greutatei, IMC sau maturității 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 >10 x LSVN 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).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul administrării concomitente de medicamente asupra rosuvastatinei

Inhibitori de proteine transportoare: Rosuvastatina este un substrat al proteinelor transportoare incluzând transportorul de captare hepatică OATP1B1 și transportorul de eflux BCRP. Administrarea concomitentă de rosuvastatină și alte medicamente care sunt inhibitori ai acestor proteine transportoare poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de rosuvastatină și un risc crescut de miopatie (vezi, pct. 4.2, 4.4 și 4.5 și Tabelul 1).

Ciclosporina: 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 observate la voluntarii sănătoși (vezi Tabelul 1). Rosuvastatina este contraindicată la pacienții la care se administrează concomitent tratament cu ciclosporină (vezi pct. 4.3).
Administrarea concomitentă nu a modificat concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei.

Inhibitori de protează: Cu toate că nu este cunoscut mecanismul exact al interacțiunii, administrarea concomitentă a unui inhibitor de protează poate produce o creștere importantă a concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei (Vezi tabel 1). Spre exemplu, într-un studiu de farmacocinetică, administrarea concomitentă a 10 mg rosuvastatină și a unei asocieri de doi inhibitori de protează (300 mg atazanavir /100 mg ritonavir) la voluntari sănătoși a fost asociată cu o creștere de aproximativ trei ori a ASC și, respectiv, de 7 ori a C_{max} a rosuvastatinei. Utilizarea concomitentă de rosuvastatină și unele combinații de inhibitori de protează pot fi luate în considerare, după o analiză atentă a ajustărilor dozei de rosuvastatină pe baza creșterii preconizate a expunerii la rosuvastatină (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5 Tabelul 1).

Gemfibrozil și alte medicamente hipolipemiante: Administrarea concomitentă de rosuvastatină și gemfibrozil a determinat creșterea de 2 ori a C_{max} și ASC pentru rosuvastatină (vezi pct. 4.4).

Pe baza datelor obținute din studiile de interacțiune specifică nu sunt de așteptat interacțiuni clinic semnificative în cazul administrării asociate de fenofibrat, însă poate apărea o interacțiune farmacodinamică. Gemfibrozilul, fenofibratul, alți fibrați și niacina (acid nicotinic) la doze hipolipemiante (≥ 1 g pe zi) cresc riscul de miopatie atunci când sunt administrate asociat cu inhibitori de HMG-CoA reductază, probabil din cauza faptului că aceste substanțe active pot produce miopatie și când sunt administrate în monoterapie. Doza de 40 mg este contraindicată pentru administrarea asociată cu fibrați (vezi pct. 4.3 și 4.4). De asemenea, acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu doza de 5 mg.

Ezetimib: Administrarea concomitentă a rosuvastatină 10 mg cu ezetimib 10 mg a determinat o creștere de 1,2 ori în ceea ce privește parametrul ASC al rosuvastatinei la pacienți cu hipercolesterolemie (Tabelul 1). Nu poate fi exclusă o interacțiune farmacodinamică între rosuvastatină și ezetimib, în ceea ce privește apariția reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).

Antiacide: Administrarea concomitentă de rosuvastatină și un antiacid conținând hidroxid de aluminiu și magneziu sub formă de suspensie 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 concomitentă de rosuvastatină și eritromicină a dus la scăderea cu 20% a ASC și scăderea cu 30% a C_{max} a rosuvastatinei. Această interacțiune poate fi determinată de creșterea motilității intestinale, induse de către eritromicină.

Ticagrelor: Ticagrelor poate afecta excreția renală a rosuvastatinei, crescând riscul de acumulare a rosuvastatinei. Deși mecanismul exact nu este cunoscut, în unele cazuri, utilizarea concomitentă de ticagrelor și rosuvastatină a dus la scăderea funcției renale, creșterea nivelului CPK și rbdomioliză.

Enzimele citocromului P450: Rezultatele obținute în 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. Prin urmare, nu sunt de așteptat interacțiuni medicamentoase care să rezultate din metabolizarea mediată de citocromul P450. Nu s-au observat interacțiuni semnificative clinic între rosuvastatină și fluconazol (un inhibitor al CYP2C9 și CYP3A4) sau ketoconazol (un inhibitor al CYP2A6 și CYP3A4).

Interacțiuni care impun ajustarea dozelor de rosuvastatină (vezi, de asemenea, Tabelul 1): În cazul în care este necesar să se administreze concomitent rosuvastatină cu alte medicamente cu efect cunoscut de creștere a expunerii la rosuvastatină, dozele de rosuvastatină trebuie ajustate. Începeți cu o doză de 5 mg de rosuvastatină o dată pe zi, în cazul în care creșterea așteptată a expunerii (ASC) este aproximativ dublă sau mai mare. Doza zilnică maximă de rosuvastatină trebuie ajustată astfel încât expunerea așteptată la rosuvastatină să nu depășească o doză zilnică de rosuvastatină de 40 mg, luată fără alte medicamente cu care să interacționeze, de exemplu, o doză de 20 mg de rosuvastatină cu gemfibrozil (o creștere de 1,9 ori) și o doză de 10 mg de rosuvastatină cu o combinație de atazanavir/ ritonavir (o creștere de 3,1 ori).

Dacă se observă că medicamentul crește ASC a rosuvastatinei de mai puțin de 2 ori, doza inițială nu trebuie scăzută, dar trebuie luate măsuri de precauție dacă doza de rosuvastatină crește peste 20 mg.

| Tabelul 1 Efectul administrării concomitente a medicamentelor asupra expunerii la rosuvastatină (ASC; în ordine descrescătoare) conform studiilor clinice publicate | | |
|--|--|---|
| Creștere a ASC a rosuvastatinei de 2 sau mai multe ori | | |
| Schema terapeutică pentru medicamentul cu care interacționează | Schema terapeutică pentru rosuvastatină | Modificare a ASCa rosuvastatinei * |
| Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) o dată pe zi timp de 15 zile | 10 mg, doză unică | ↑ de 7,4 ori |
| Ciclosporină, de la 75 mg de două ori pe zi la 200 mg de două ori pe zi, 6 luni | 10 mg o dată pe zi, 10 zile | ↑ de 7,1 ori |
| Darolutamidă 600 mg, de două ori pe zi, 5 zile | 5 mg, doză unică | ↑ de 5,2 ori |
| Regorafenib 160 mg, o data pe zi, 14 zile | 5 mg, doză unică | ↑ de 3,8 ori |
| Atazanavir 300 mg /ritonavir 100 mg o dată pe zi, 8 zile | 10 mg, doză unică | ↑ de 3,1 ori |
| Velpatasvir 100 mg, o data 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 2,6ori |
| Teriflunomidă | indisponibil | ↑ de 2,5ori |

| | | |
|---|--|--|
| 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 data pe zi, 7 zile | 5 mg, o dată pe zi, 7 zile | ↑ de 2,2 ori |
| Lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 17 zile | 20 mg o dată pe zi, 7 zile | ↑ de 2,1 ori |
| Capmatinib 400 mg de două ori pe zi | 10 mg, doză unică | ↑ de 2,1 ori |
| Clopidogrel 300 mg doza de încărcare, apoi 75 mg pe zi. | 20 mg, doză unică | ↑ de 2 ori |
| Fostamatinib 100 mg de două ori pe zi | 20 mg, doză unică | ↑ de 2 ori |
| Creștere a ASC a rosuvastatinei cu mai puțin de 2 ori | | |
| Schema terapeutică pentru medicamentul cu care interacționează | Schema terapeutică pentru rosuvastatină | Modificări ale ASC -a rosuvastatinei* |
| Febuxostat 120 mg o dată pe zi | 10 mg, doză unică | ↑ de 1,9 ori |
| Gemfibrozil 600 mg de două 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 două ori pe zi, 7 zile | 10 mg o dată pe zi, 7 zile | ↑ de 1,5 ori |
| Tipranavir 500 mg / ritonavir 200 mg de două ori pe zi, 11 zile | 10 mg, doză unică | ↑ de 1,4 ori |
| Dronedaronă 400 mg de două ori pe zi | Nu este disponibil | ↑ 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, de 14 zile | 10 mg o dată pe zi, 14 zile | **↑ de 1,2 ori |
| Descreștere a ASC a rosuvastatinei | | |
| Schema terapeutică pentru medicamentul cu care interacționează | Schema terapeutică pentru rosuvastatină | Modificări ale ASC a rosuvastatinei* |
| Eritromicină 500 mg de patru ori pe zi, 7 zile | 80 mg, doză unică | 20% ↓ |
| Baicalin 50 mg de trei ori pe zi, 14 zile | 20 mg, doză unică | 47% ↓ |
| <p>*Datele exprimate ca modificare de x -ori reprezintă un raport simplu între valorile obținute în cazul administrării concomitente și valorile obținute în cazul administrării rosuvastatinei în monoterapie. Datele exprimate ca modificare procentuală (%) reprezintă diferența procentual (%) relativă, comparativ cu administrarea de rosuvastatină în monoterapie.</p> <p>Creșterea este indicată prin "↑", , descreșterea este indicată prin "↓".</p> <p>**Au fost efectuate mai multe studii de interacțiune la doze diferite de rosuvastatină; tabelul prezintă raportul cel mai semnificativ</p> <p>ASC= aria sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp</p> | | |

Pentru următoarele medicamente/combinații nu s-a observat un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra raportului ASC a rosuvastatinei în cazul coadministrării: Aleglitazar 0,3 mg administrare timp de 7 zile; Fenofibrat 67 mg administrare timp de 7 zile, de trei ori pe zi; Fluconazol 200 mg administrare timp de 11 zile o dată pe zi; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg administrare timp de 8 zile, de două ori pe zi; Ketoconazol

200 mg administrare timp de 7 zile, de două ori pe zi; Rifampicină 450 mg administrare timp de 7 zile, o dată pe zi; Silimarină 140 mg administrare timp de 5 zile de trei ori pe zi.

Efectul rosuvastatinei asupra medicamentelor administrate concomitent

Antagoniști de vitamină K: Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, inițierea tratamentului sau creșterea gradată a dozei de rosuvastatină, la pacienți tratați concomitent cu antagoniști de vitamina K (de exemplu warfarina sau alte anticoagulante cumarinice) poate determina creșterea Raportului Internațional Normalizat (International Normalised Ratio - INR). Întreruperea sau reducerea gradată a dozei de rosuvastatină poate determina scăderea INR. În aceste situații este necesară monitorizarea corespunzătoare a INR.

Contraceptive orale/tratament de substituție hormonală (TSH): Administrarea concomitentă de rosuvastatină și un contraceptiv oral a determinat creșterea concentrației plasmatice a etinil-estradiol și norgestrel cu 26% și respectiv cu 34%. Această creștere a concentrațiilor plasmatice trebuie avută în vedere atunci când se stabilesc dozele de contraceptive orale. Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacienții tratați cu rosuvastatină concomitent cu TSH, prin urmare, nu poate fi exclus un efect similar. Cu toate acestea, asocierea a fost evaluată extensiv în studii clinice și a fost bine tolerată.

Alte medicamente:

Digoxină: Pe baza datelor din studii de interacțiune specifice, nu este de așteptat nicio interacțiune semnificativă clinic cu digoxina.

Acid fusidic: Nu au fost realizate studii de interacțiune cu rosuvastatină și acid fusidic. Riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză, poate fi crescut de administrarea concomitentă de acid fusidic administrat sistemic și statine. Mecanismul acestei interacțiuni (indiferent dacă este farmacodinamic sau farmacocinetic, sau amândouă) este încă necunoscut. La pacienții care au primit această combinație au existat raportări de rabdomioliză (inclusiv unele cazuri cu evoluție letală). Dacă tratamentul cu acid fusidic administrat sistemic este necesar, tratamentul cu rosuvastatină trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți: Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți. Gradul de interacțiune la copii și adolescenți nu este cunoscut.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Rosuvastatina MSN Laboratories este contraindicată în timpul sarcinii și al alăptării.

Sarcina

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente.

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 la animale aduc informații limitate despre toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul utilizării acestui medicament, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Alăptarea

Rosuvastatina se excretă în laptele femelei de 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 rosuvastatinei 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 rosuvastatinei sunt, în general, ușoare și tranzitorii. În studiile clinice controlate, mai puțin de 4% dintre pacienții tratați cu rosuvastatină au fost excluși din cauza evenimentelor adverse.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Pe baza datelor din studii clinice și experiența extinsă după punerea pe piață tabelul următor prezintă profilul reacțiilor adverse pentru rosuvastatină. Reacțiile adverse listate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și aparate, sisteme și organe (ASO).

Frecvența evenimentelor adverse a fost clasificată după cum urmează:

Foarte frecvente (>1/10);

Frecvente (>1/100, <1/10);

Mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100);

Rare (>1/10000, <1/1000);

Foarte rare (<1/10000);

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 2. Reacții adverse din studiile clinice și experiența după punerea pe piață

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvență necunoscută |
|--|-----------------------------|----------------------------|--|---------------------------------------|--|
| 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 Amețeală | | | Polineuropatie, Pierderea memoriei | Neuropatia periferică Tulburări ale somnului (incluzând insomnie și |

| | | | | | |
|---|---|---|--|-------------------|--|
| | | | | | coșmaruri), Miastenia gravis |
| Tulburări oculare | | | | | Miastenie oculară |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | | | | Tuse Dispnee |
| Tulburări gastro-intestinale | Constipație Greață Durere abdominală | | Pancreatită | | Diaree |
| Tulburări hepatobiliare | | | Creșterea transaminazelor hepatice | Icter Hepatită | |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | | Prurit Erupție cutanată tranzitorie Urticarie | | | Sindromul Stevens Johnson Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) |
| Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv | Mialgie | | Miopatie (incluzând miozită) Rabdomioliză Sindrom de tip lupus Ruptură musculară | Artralgie | Afecțiuni ale tendoanelor, complicate uneori de ruptură Miopatie necrotizantă mediată imun |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | | | | Hematurie | |
| Tulburări ale aparatului genital și sânului | | | | Ginecomastie | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Astenie | | | | Edem |
| ¹ Frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (valori ale glicemiei a jeun $\geq 5,6$ mmol/L, IMC >30 kg/m ² , trigliceride crescute, antecedente de hipertensiune arterială) | | | | | |

Similar altor inhibitori de HMG-CoA reductază, incidența reacțiilor adverse are tendința de a depinde de doză.

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 concentrațiilor proteinelor urinare de la "fără urme" sau "urme" la "++" sau mai mult, au fost remarcate la mai puțin de 1% dintre pacienți, după o perioadă de tratament cu doze de 10 mg și 20 mg, și la aproximativ 3% dintre pacienții tratați cu doza de 40 mg. O creștere

minoră a modificărilor de la “fără urme” sau “urme” la “+” s-a observat la administrarea dozei de 20 mg. În majoritatea cazurilor, proteinuria a scăzut sau a dispărut spontan în timpul tratamentului și nu s-a demonstrat a fi un factor predictiv de boală renală acută sau progresivă.

La pacienți tratați cu rosuvastatină a fost observată hematurie, însă studiile clinice au arătat că incidența este mică.

Efecte la nivelul musculaturii scheletice: la pacienții tratați cu rosuvastatină la toate dozele și în special la doze >20 mg, au fost raportate efecte asupra musculaturii scheletice, cum sunt mialgia, miopatia (inclusiv miozita) și, rareori, rabdomioliza care, ocazional, a fost asociată cu afectarea funcției renale.

La un număr mic de pacienți tratați cu rosuvastatină s-a observat creșterea concentrațiilor plasmatice de CK, proporțional cu doza; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii. În cazul în care concentrațiile plasmatice de CK sunt crescute (>5xLSVN), tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

Efecte hepatice: similar altor inhibitori de HMG-CoA reductază, la un număr mic de pacienți tratați cu rosuvastatină s-a observat creșterea valorilor serice ale transaminazelor hepatice, proporțional cu doza; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii.

La utilizarea unor statine au fost descrise următoarele reacții adverse:

Disfuncție sexuală.

Cazuri foarte rare de boală pulmonară interstițială, mai ales în cazul unui tratament 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 plasmatice a creatinkinazei de > 10xLSVN și simptomele 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 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 măsurile 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: inhibitori ai HMG-CoA reductazei, codul ATC: C10AA07

Mecanism de acțiune

Rosuvastatina este un inhibitor selectiv și competitiv de HMG-CoA reductază, enzima care limitează conversia din 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A în mevalonat, un precursor al colesterolului. Locul principal de acțiune al rosuvastatinei este ficatul, organul țintă pentru scăderea colesterolului.

Rosuvastatina crește numărul receptorilor pentru LDL-colesterol de pe suprafața celulelor hepatice, crescând captarea și catabolismul LDL-colesterol și inhibă sinteza hepatică de VLDL-colesterol, reducând în acest mod numărul total al particulelor de VLDL-colesterol și LDL-colesterol.

Efecte farmacodinamice

Rosuvastatina scade concentrațiile plasmatice mari de LDL-colesterol, colesterol total și trigliceride și crește concentrația plasmatică a HDL-colesterolului. De asemenea, rosuvastatina scade concentrațiile plasmatice ale Apo-B, non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, și crește ApoA-I. (vezi tabelul 3). De asemenea, rosuvastatina scade rapoartele LDL-C/HDL-C, C total/HDL-C, non HDL-C/HDL-C, Apo-B/ApoA-I.

Tabel 3: Răspunsul pacienților cu hipercolesterolemie primară (tip IIa și IIb) în funcție de doză (modificarea procentuală medie față de valoarea inițială ajustată)

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

Efectul terapeutic se obține într-o săptămână de la începerea tratamentului și 90% din răspunsul maxim este atins după 2 săptămâni. Răspunsul maxim este atins, de obicei, după 4 săptămâni și se menține ulterior.

Eficacitate și siguranță clinică

Rosuvastatina este eficientă la adulții cu hipercolesterolemie, cu și fără hipertrigliceridemie, indiferent de rasă, sex sau vârstă și la anumite grupe de pacienți cum sunt cei cu diabet zaharat sau pacienții cu hipercolesterolemie familială.

Prin analiza datelor cumulate din studiile de fază III, rosuvastatina s-a demonstrat a fi eficientă la majoritatea pacienților cu hipercolesterolemie de tip IIa și IIb (valoarea inițială medie a concentrației plasmatice a LDL-C de aproximativ 4,8 mmol/l) atunci când tratamentul urmărește atingerea valorilor țintă recomandate de către Societatea Europeană de Ateroscleroză (EAS; 1998); aproximativ 80% dintre pacienții tratați cu doza de 10 mg au atins valorile țintă recomandate de EAS pentru LDL-C (<3 mmol/l).

Într-un studiu amplu, la 435 pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă le-a fost administrată rosuvastatină de la 20 mg la 80 mg cu creștere treptată forțată a dozei. Toate dozele au arătat un efect benefic asupra parametrilor lipidici și tratamentul pentru obiectivele țintă. După creșterea treptată la o doză zilnică de 40

mg (12 săptămâni de tratament), LDL-C a fost redus cu 53%. 33% dintre pacienți au ajuns la recomandările EAS pentru nivelurile de LDL-C (<3 mmol / l).

Într-un studiu deschis, cu protocol de creștere treptată forțată a dozei, 42 pacienți (inclusiv 8 pacienți pediatrici) cu hipercolesterolemie familială homozigotă au fost evaluați pentru răspunsul lor, la tratamentul cu doze de 20-40 mg. În populația globală, scăderea medie a valorilor LDL-C a fost de 22%.

În studiile clinice cu un număr limitat de pacienți, rosuvastatina a demonstrat o eficacitate suplimentară în ceea ce privește scăderea concentrației plasmatice a trigliceridelor, atunci când a fost administrată în asociere cu fenofibrat și în ceea ce privește creșterea concentrației plasmatice a HDL-C, atunci când a fost administrată în asociere cu niacina (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu clinic multi-centric, dublu-orb, controlat cu placebo (METEOR), 984 pacienți cu vârsta între 45 și 70 ani, cu risc scăzut de boală coronariană (definit a fi risc Framingham <10% pe o perioadă de 10 ani), cu valori medii ale concentrației plasmatice a LDL-colesterolului de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), dar cu ateroscleroză subclinică (detectată prin metoda Carotid Intima Media Thickness -CIMT) au fost randomizați pentru administrarea timp de 2 ani de 40 mg rosuvastatină o dată pe zi sau placebo. Rosuvastatina a încetinit semnificativ viteza de progresie a valorii maxime CIMT pentru 12 zone de la nivelul carotidei, comparativ cu placebo, cu -0,0145 mm/an [II 95% -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Modificarea față de valorile inițiale a fost de -0,0014 mm/an (-0,12%/an (fără semnificație statistică)) pentru rosuvastatină, comparativ cu evoluția de +0,0131 mm/an (1,12%/an (p<0,0001)) pentru cei din grupul la care s-a administrat placebo. Nu a fost încă demonstrată o corelare directă între reducerea CIMT și scăderea riscului evenimentelor cardiovasculare. Populația evaluată în cadrul studiului METEOR avea un risc scăzut pentru boală coronariană și nu reprezintă populația țintă pentru doza de rosuvastatină de 40 mg. Doza de 40 mg trebuie prescrisă numai pacienților cu hipercolesterolemie severă și 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 scăzută 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 înalt, 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 înalt, mortalitatea totală a rămas nemodificată (p=0,193). Într-o analiză post studiu privind subiecții din grupul cu risc înalt (9302 subiecți în total), cu un risc inițial pe scala SCORE ≥ 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 înalt (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 dublu-orb, multicentric, placebo-controlat, cu durata de 12 săptămâni (n=176, 97 bărbați și 79 de femei) urmat de unul de 40 de săptămâni (n=173, 96 bărbați și 77 de femei), deschis, cu privire la faza de creștere treptată a dozei de rosuvastatină, la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1—17 ani (stadiul Tanner II-V, femei la aproape 1 an post menarhă) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă a fost administrată rosuvastatină 5, 10 sau 20 mg sau placebo zilnic timp de 12 săptămâni iar apoi a fost administrată la toți zilnic rosuvastatină timp de 40 de săptămâni. La intrarea în studiul, aproximativ 30% dintre pacienți au fost de 10-13 ani iar 17%, 18%, 40% și 25% au fost stadiul Tanner II, III, IV și respectiv V.

LDL-C a fost redus la 38,3%, 44,6% și 50,0% de către rosuvastatină 5, 10 și 20 mg respectiv în comparație cu 0,7% la placebo.

După sfârșitul celor 40 de săptămâni, de studiu deschis, de stabilire treptată a dozei până la doza țintă, de maximum 20 mg o dată pe zi, 70 din 173 de pacienți (40,5%) au atins ținta de LDL-C la mai puțin de 2,8 mmol/l.

După 52 de săptămâni, nu au existat efecte asupra creșterii, greutateii, IMC sau maturității sexuale (vezi pct. 4.4). Acest studiu (n=176) nu a fost efectuat pentru evenimente rare adverse.

Rosuvastatina a fost de asemenea studiată în cadrul unui studiu cu durata de 2 ani, deschis, de stabilire treptată a dozei până la doza țintă, la 198 de copii cu hipercolesterolemie familială heterozigotă cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani (88 băieți și 110 fete, stadiul Tanner <II-V). Doza de start pentru toți pacienții a fost de 5 mg o dată pe zi. Pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani (n=64) au putut crește doza la maxim 10 mg o dată pe zi iar pacienții cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani (n=134) la o doză de maxim 20 mg o dată pe zi.

După 24 de luni de tratament cu rosuvastatină, reducerea medie a LS față de valorile de bază a LDL-C a fost 43% (Bază: 236mg/dL, Luna 24: 133mg/dL). Pentru fiecare grupă de vârstă, reducerea procentuală medie a LS de la valorile de bază a LDL-C au fost cu 43% (Bază: 234mg/dL, Luna 24: 124mg/dL) cu 45 % (Bază: 234mg/dL, Luna 24: 124 mg/dL) și cu 35% (Bază: 241mg/dL, Luna 24: 153mg/dL) la grupa de vârstă de la 6 la <10, 10 la <14 și respectiv 14 la <18 ani.

Dozele de rosuvastatină de 5, 10 și 20 mg au obținut modificări statistic semnificative față de valoarea inițială pentru următoarele variabile secundare lipide și lipoproteine: HDL-C, TC, non HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Aceste modificări au fost toate în direcția îmbunătățirii răspunsului lipidic și au fost susținute timp de 2 ani.

Nu a existat efect asupra creșterii, greutateii, IMC 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 vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani) cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Studiul a inclus o fază activă de alimentare cu 4 săptămâni în care 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 o perioadă de tratament cu placebo de 6 săptămâni și

o fază de întreținere de 12 săptămâni în care toți pacienții au fost tratați cu rosuvastatină 20 mg. Pacienții care au intrat în studiu pe tratamentul cu ezetimib sau afereză au continuat tratamentul pe parcursul întregului studiu.

O reducere semnificativă statistic ($p = 0,005$) a LDL-C (22,3%, 85,4 mg / dL sau 2,2 mmol / L) a fost observată după 6 săptămâni de tratament cu 20 mg rosuvastatină față de placebo. Au fost observate reduceri semnificative statistic în Total-C (20,1%, $p = 0,003$), non-HDL-C (22,9%, $p = 0,003$) și ApoB (17,1%, $p = 0,024$). De asemenea, au fost observate 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 versus placebo. Reducerea LDL-C după 6 săptămâni de tratament cu rosuvastatină 20 mg și după 6 săptămâni de tratament cu placebo s-a menținut timp de 12 săptămâni de tratament continuu. Un pacient a prezentat 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 creșterea treptată a dozei.

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

La cei 7 pacienți evaluați și la adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 8 și 17 ani) din studiul deschis cu titrare forțată cu hipercolesterolemie familială homozigotă (vezi mai sus), reducerea procentuală a LDL-C (21,0%), Total-C (19,2 %) și 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 anterior la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială homozigotă.

Agenția Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rosuvastatină la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipercolesterolemia familială homozigotă, în combinație primară (mixtă) dislipidemie și în prevenția evenimentelor cardiovasculare (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime ale rosuvastatinei se obțin după 5 ore de la administrarea pe cale orală. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 20%.

Distribuție

Rosuvastatina este captată în proporție mare la nivelul ficatului, care este principalul loc de sinteză a colesterolului și de clearance pentru LDL-C. Volumul aparent de distribuție al rosuvastatinei este de aproximativ 134 l. Aproximativ 90% din rosuvastatină se leagă de proteinele plasmatice, în principal de albumină.

Metabolizare

Rosuvastatina este metabolizată în proporție scăzută (aproximativ 10%). Studiile *in vitro* privind metabolizarea, în care au fost utilizate hepatocite umane au arătat că rosuvastatina este un substrat slab pentru metabolizarea dependentă de citocromul P450. Principala izoenzimă implicată a fost CYP2C9, iar izoenzimele 2C19, 3A4 și 2D6 au fost implicate într-o măsură mai mică. Principalii metaboliți identificați sunt N-desmetil- și lacton-metaboliții. Metabolitul N-desmetil este cu aproximativ 50% mai puțin activ decât rosuvastatina, în timp ce metabolitul sub formă de lactonă este considerat inactiv clinic. Rosuvastatina este responsabilă de inhibarea activității a mai mult de 90% din HMG-CoA reductaza circulantă.

Eliminare

Aproximativ 90% din doza de rosuvastatină este eliminată nemodificată în materiile fecale (constând în substanță activă absorbită și neabsorbită), iar restul este eliminată prin urină. Aproximativ 5% este eliminată nemodificată prin urină. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 19 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu crește la administrarea unor doze mai mari. Media geometrică a

clearance-ului plasmatic este de aproximativ 50 litri/oră (coeficient de variație 21,7%). Similar altor inhibitori de HMG-CoA reductază, captarea hepatică a rosuvastatinei implică transportorul membranelor OATP-C. Acest sistem de transport este important pentru eliminarea hepatică a rosuvastatinei.

Linearitate

Expunerea sistemică la rosuvastatină crește proporțional cu doza administrată. Administrarea mai multor doze zilnice nu este urmată de modificări ale parametrilor farmacocinetici.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă și sex: Nu s-a constatat nicio modificare semnificativă clinic, legată de vârstă sau de sex, în ceea ce privește farmacocinetica rosuvastatinei. Expunerea la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă pare a fi similară cu sau mai mică decât cea raportată la pacienții adulți cu dislipidemie (vezi pct. "Copii și adolescenți" de mai jos).

Rasă: Studiile de farmacocinetică au arătat o creștere de aproximativ 2 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} la pacienții asiatici (japonezi, chinezi, filipinezi, vietnamezi și coreeni) comparativ cu populația de tip caucazian; indienii asiatici prezintă o creștere de aproximativ 1,3 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} . O analiză de farmacocinetică populațională nu a relevat diferențe semnificative clinic privind farmacocinetica între grupele de populație de tip caucazian și cele aparținând rasei negre.

Insuficiența renală: Într-un studiu efectuat la pacienți cu diferite grade de insuficiență renală, insuficiența renală ușoară până la moderată nu a influențat concentrația plasmatică a rosuvastatinei sau a metabolitului său N-desmetil. Pacienții cu insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min) au prezentat o concentrație plasmatică de rosuvastatină de 3 ori mai mare și o concentrație plasmatică a metabolitului N-desmetil de 9 ori mai mare, comparativ cu voluntarii sănătoși. Concentrațiile plasmatiche ale rosuvastatinei, la starea de echilibru, la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, au fost cu aproximativ 50% mai mari comparativ cu cele de la voluntarii sănătoși.

Insuficiența hepatică: Într-un studiu efectuat la pacienți cu diferite grade de afectare hepatică, nu s-a evidențiat creșterea expunerii la rosuvastatină la pacienții cu un scor Child-Pugh de 7 sau mai mic. Cu toate acestea, 2 pacienți cu scoruri Child-Pugh de 8 și 9 au prezentat o creștere a expunerii sistemice la rosuvastatină de cel puțin de 2 ori mai mare comparativ cu pacienții care prezentau scoruri Child-Pugh mai mici. Nu au fost studiați pacienți 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 tablete) la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 sau 6 și 17 ani (total 214 pacienți), au demonstrat că expunerea pacienților copii și adolescenți este comparabilă sau mai mică decât a pacienților adulți. Expunerea la rosuvastatină a fost predictibilă ca doză și timp pe o perioadă de 2 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice din studiile convenționale de siguranță farmacologică, de toxicitate după doze repetate, de genotoxicitate și potențial carcinogen nu au evidențiat niciun risc deosebit pentru om. Nu au fost evaluate testele specifice asupra hERG. Reacțiile adverse care nu au apărut în studiile clinice, însă au apărut la animale după administrarea unor doze similare celor recomandate au fost următoarele: în studiile de toxicitate cu administrare de doze repetate au apărut modificări histopatologice hepatice, probabil din cauza acțiunii farmacologice a rosuvastatinei, la șoarece, șobolan și, în mai mică măsură, la nivelul veziculei biliare la câine, dar nu și la maimuță. În plus, la doze mai mari, au fost observate efecte toxice la nivel testicular la maimuță și câine. Efectul toxic asupra funcției de reproducere a fost evident la șobolan și a constat în reducerea dimensiunii nou-născuților, a greutateii acestora și a timpului lor de supraviețuire, după administrarea de doze toxice la mame, prin expunerea lor sistemică la doze mai mari de câteva ori decât cele terapeutice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

celuloză microcristalină (E460),
crospovidonă (tip B),
amidon de porumb pregelatinizat,
meglumină,
manitol (E421),
stearat de magneziu (E572).

Filmul comprimatului:

OPADRY II 32K580000 White ce conține
HPMC 2910/hipromeloză,
lactoză monohidrat,
dioxid de titan (E171)
triacetină.

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 păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Rosuvastatina MSN Laboratories comprimate filmate sunt disponibile în blistere din Al/Al și flacoane din PEÎD cu capac alb opac din polipropilenă cu dispozitiv pentru copii cu autosigilare prin inducție și cu gel desicant, în cutii de carton.

Mărimi de ambalaj

Blistere Al/Al: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 și 100 comprimate filmate

Flacon PEID: 30 de comprimate (pentru 40mg) și 90 de comprimate (pentru 5, 10, 20 mg)

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vivanta Generics s.r.o.
Třtinová 260/1
196 00 Praha 9 – Čakovice
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12705/2019/01-15
12706/2019/01-15
12707/2019/01-15
12708/2019/01-15

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024