

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rosi 10 mg comprimate filmate
Rosi 20 mg comprimate filmate
Rosi 40 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Rosi 10 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat filmat conține 10,4 mg de rosuvastatină calcică, echivalent cu rosuvastatină 10 mg;

Rosi 20 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat filmat conține 20,8 mg de rosuvastatină calcică, echivalent cu rosuvastatină 20 mg;

Rosi 40 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat filmat conține 41,6 mg de rosuvastatină calcică, echivalent cu rosuvastatină 40 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat de 10 mg conține lactoză monohidrat 93,30 mg, Roșu allura AC (E 129) 0,057 mg, 0,0495 mg de galben amurg FCF (E 110) și lecitină de soia (E322) 0,1 mg (vezi pct 4.4).

Fiecare comprimat filmat de 20 mg conține lactoză monohidrat 186.60 mg, Roșu allura AC (E 129) 0,114 mg, galben amurg FCF (E 110) 0,099 mg și lecitină de soia (E322) 0,2 mg (vezi pct 4.4).

Fiecare comprimat filmat de 40 mg conține lactoză monohidrat 181.05 mg, Roșu allura AC (E 129) 0,114 mg, galben amurg FCF (E 110) 0,099 mg și lecitină de soia (E322) 0,2 mg (vezi pct 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct.6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimatele filmate Rosi de 10 mg sunt comprimate rotunde, biconvexe, de culoare roz, marcate cu 10 pe o față, cu diametru de 7,10 mm (\pm 0,5 mm).

Comprimatele filmate Rosi de 20 mg sunt comprimate rotunde, biconvexe, de culoare roz, marcate cu 20 pe o față, cu diametru de 9,10 mm (\pm 0,5 mm).

Comprimatele filmate Rosi de 40 mg sunt comprimate rotunde, biconvexe, de culoare roz, marcate cu 40 pe o față, cu dimensiuni de 11,70 mm (\pm 0,5 mm) în lungime și 7,10 (\pm 0,5 mm) în lațime.

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 regim alimentar, atunci când răspunsul la regim alimentar și la alte metode non-farmacologice (de exemplu exerciții fizice, scădere ponderală) este inadecvat.

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

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții care sunt considerați a avea un risc crescut pentru un prim eveniment cardiovascular (vezi pct. 5.1), ca tratament adjuvant pentru corectarea altor 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 obiectivul terapeutic și de răspunsul pacientului, utilizând ghidurile clinice actuale.

Doze

Tratamentul hipercolesterolemiei

Doza inițială 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 de la un alt inhibitor de HMG-CoA reductază, administrat anterior. La alegerea dozei inițiale trebuie să se ia în considerare, pentru fiecare pacient în parte, concentrația plasmatică a colesterolului și riscul cardiovascular, precum și riscul potențial de reacții adverse (vezi mai jos). Dacă este necesar, după 4 săptămâni se poate realiza ajustarea dozei, la următorul nivel de doză (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), stabilirea 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 special cei cu hipercolesterolemie familială), la care nu este atins obiectivul terapeutic cu doza de 20 mg și la care se vor efectua controale regulate, de rutină (vezi pct. 4.4). La inițierea tratamentului cu doza de 40 mg, se recomandă supravegherea de către un medic specialist.

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare

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

Copii și adolescenți

Tratamentul la copii și adolescenți 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 heterozigotă

La copiii și adolescenții cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, doza uzuală inițială 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 ghidurilor 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 copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu hipercolesterolemie familială homozigotă, doza recomandată este 20 mg o dată pe zi.

Se recomandă o doză inițială de 5 – 10 mg o dată pe zi, în funcție de vârstă, greutate și utilizarea prealabilă de statine. La copii și adolescenți, creșterea treptată a dozei până la doza maximă de 20 mg o dată pe zi trebuie efectuată în funcție de răspunsul fiecărui pacient la tratament și de tolerabilitate, conform recomandărilor de tratament la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4). Copiii și adolescenții trebuie trecuți pe un regim alimentar standard de scădere a colesterolului înainte de inițierea tratamentului cu rosuvastatină; acest regim alimentar trebuie continuat în timpul tratamentului cu rosuvastatină.

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

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 mai mici de 6 ani nu au fost studiate. Ca urmare, nu se recomandă administrarea Rosi la copii cu vârsta sub 6 ani.

Utilizare la pacienții vârstnici

La pacienții cu vârsta >70 ani se recomandă o doză inițială de 5 mg (vezi pct. 4.4). Nicio altă ajustare a dozelor în funcție de vârsta pacientului nu este necesară.

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 Rosi la pacienții cu insuficiență renală severă este contraindicată, la orice doză (vezi pct. 4.3 și pct. 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. Rosi este contraindicat 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 zilnică de Rosi mai mică.

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).

Acest medicament nu este disponibil în doza de 5 mg, dar această doză poate fi disponibilă la alți deținători de autorizație de punere pe piață.

Terapie concomitentă

Rosuvastatina este un substrat al mai multor proteine transportoare (de exemplu, OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv rabdomioliză) este crescut în cazul în care Rosi este administrat 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 punctele 4.4 și 4.5). Este recomandat ca medicii prescriptori să consulte informația referitoare la produs când se ia în considerare administrarea unor astfel de produse împreună cu Rosi. Ori de câte ori este posibil, trebuie să fie luată în considerare administrarea unor medicamente alternative și, dacă este necesar, întreruperea temporară a tratamentului cu Rosi. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Rosi este inevitabilă, trebuie să se analizeze cu atenție beneficiile și riscurile tratamentului concomitent și ajustarea dozei de Rosi (vezi pct. 4.5).

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

Rosuvastatina este contraindicată:

- la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă, lecitină de soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- la pacienți cu afecțiune 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 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/rabdomioliză. 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 fibrati
- consum exagerat de alcool etilic
- situații în care concentrația plasmatică a medicamentului crește

- pacienți de origine asiatică
- utilizare concomitentă de fibrați. (Vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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, rabdomioliză, la toate dozele și în special la doze >20 mg. În cazuri foarte rare, a fost raportată rabdomioliză 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 rabdomioliză 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, rosuvastatina trebuie recomandată cu prudență la pacienții care prezintă factori predispozanți pentru miopatie/rabdomioliză. 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)
- utilizarea concomitentă a fibraților.

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 plasmatice 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 plasmatice ale CK sunt $\leq 5 \times \text{LSVN}$). Dacă simptomele se remit și concentrațiile plasmatice 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 plasmatice ale CK la pacienții asimptomatici nu este justificată.

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

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

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 plasmatice de lipide prin administrarea asociată de rosuvastatină și fibrați sau niacină trebuie atent evaluat față de potențialele riscuri ale acestei asocieri. Dozele de 40 mg sunt contraindicate la utilizarea concomitentă cu fibrați (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Rosi nu trebuie administrat concomitent cu acid fusidic, administrat sistemic, sau în 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții la care utilizarea acidului fusidic, administrat sistemic, este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri (inclusiv unele fatale) de rabdomioliză la pacienții care au primit această combinație de acid fusidic și statine (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală în cazul în care prezintă simptome cum sunt slăbiciune musculară, durere, sensibilitate. Tratamentul cu statine poate fi reintrodus după șapte zile de la ultima doză de acid fusidic. În situații excepționale în care tratamentul prelungit cu acid fusidic este necesar, de exemplu, pentru tratarea infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente a Rosi și a acidului fusidic poate fi luată în considerare numai pentru cazuri individuale, sub o supraveghere medicală atentă.

Rosuvastatina nu trebuie utilizată la niciun pacient care prezintă o afecțiune acută, gravă, sugestivă pentru miopatie sau cu predispoziție de a dezvolta insuficiență renală secundară rabdomiolizei (de exemplu sepsis, hipotensiune arterială, intervenție chirurgicală majoră, traumatisme, tulburări severe metabolice, endocrine și electrolitice sau convulsii necontrolate terapeutice).

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 (vezi pct. 4.8). 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 Rosi trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. În cazul în care un pacient a dezvoltat o reacție gravă la administrarea Rosi, cum sunt SSJ sau sindromul DRESS, tratamentul cu Rosi 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 afecțiune 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 care au primit 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 Rosi 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 Rosi la pacienții tratați cu inhibitori de protează. Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu anumiți inhibitori de protează decât dacă doza de Rosi este ajustată. (vezi pct. 4.2 și 4.5).

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 înalt 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 tratați cu placebo, mai ales la cei cu nivel à jeun al glucozei plasmatice cuprins între 5,6 și 6,9 mmol/l.

Copii și adolescenți

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

Într-un studiu clinic efectuat la copii și adolescenți tratați cu rosuvastatină timp de 52 săptămâni, creșterile concentrațiilor plasmatiche 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).

Intoleranță la lactoză

Rosuvastatina conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Lecitină (soia)

Acest medicament conține lecitină din soia. Pacienții alergici la arahide sau soia, nu trebuie să administreze acest medicament (vezi pct.4.3).

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 Rosi și alte medicamente care sunt inhibitori ai acestor proteine transportoare poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de rosuvastatină și un risc crescut de miopatie (vezi Tabelul 1 și pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

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). Rosi este contraindicat la pacienții care primesc concomitent tratament cu ciclosporină (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă nu a modificat concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei.

Inhibitori de protează: Deși nu se cunoaște mecanismul exact al interacțiunilor, utilizarea concomitentă a inhibitorilor de protează determină o creștere semnificativă a expunerii la rosuvastatină (vezi Tabelul 1). De exemplu, într-un studiu de farmacocinetică, administrarea concomitentă a 10 mg de rosuvastatină și o combinație de doi inhibitori de protează (300 mg atazanavir/ritonavir 100 mg) la voluntari sănătoși a fost asociată cu o creștere pentru rosuvastatină de aproximativ trei ori a ASC și de 7 ori a C_{max}. Utilizarea concomitentă a Rosi cu unele combinații de inhibitori de protează poate fi luată în considerare după o analiză atentă a ajustărilor dozelor de Rosi, pe baza creșterii preconizate a expunerii la rosuvastatină (Tabelul 1 și pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

Gemfibrozil și alte medicamente hipolipemiante: administrarea concomitentă de Rosi și gemfibrozil a determinat o dublare a C_{max} și ASC pentru rosuvastatină (vezi pct. 4.4).

Pe baza datelor obținute din studii de interacțiune specifice, nu sunt de așteptat interacțiuni farmacocinetice relevante cu fenofibratul, totuși este posibilă o interacțiune farmacodinamică. Gemfibrozilul, fenofibratul, alți fibrați și niacina (acid nicotinic) în doze hipolipemiante (≥ 1 g pe zi) cresc riscul de miopatie, în cazul administrării concomitente cu inhibitorii de HMG-CoA reductază, probabil deoarece aceștia pot produce miopatie și în cazul administrării în monoterapie. Este contraindicată administrarea dozei de 40 mg concomitent cu un fibrat (vezi pct. 4.3 și 4.4). De asemenea, acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu doza de 5 mg.

Ezetimib: Utilizarea concomitentă a Rosi 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 Rosi și ezetimib, în ceea ce privește apariția reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).

Antiacide: Administrarea Rosi concomitent cu o suspensie antiacidă conținând hidroxid de aluminiu și magneziu a determinat o reducere cu aproximativ 50% a concentrației plasmatice de rosuvastatină. Acest

efect a fost ameliorat atunci când antiacidul a fost administrat la 2 ore după Rosi. Nu a fost studiată relevanța clinică a acestei interacțiuni.

Eritromicină: Administrarea concomitentă de Rosi și eritromicină a determinat o reducere cu 20% a ASC (0- t) și cu 30% a C_{max} de rosuvastatină. Această interacțiune poate fi determinată de creșterea mobilității intestinale determinate de eritromicină.

Ticagrelor: Ticagrelor poate afecta excreția renală a rosuvastatinei, crescând riscul acumulării acesteia. 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 rabdomioliză.

Enzimele citocromului P450: rezultatele studiilor *in vitro* și *in vivo* indică faptul că rosuvastatina nu este nici inhibitor, nici inductor al izoenzimelor citocromului P450. În plus, rosuvastatina este un substrat slab pentru aceste izoenzime. Prin urmare, nu sunt de așteptat interacțiuni medicamentoase care să rezulte din metabolizarea mediată de citocromul P450. Nu au fost observate interacțiuni relevante clinic între rosuvastatină și fluconazol (inhibitor al CYP2C9 și CYP3A4) sau ketoconazol (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 Rosi cu alte medicamente cu efect cunoscut de creștere a expunerii la rosuvastatină, dozele de Rosi trebuie să fie ajustate. Începeți cu o doză de 5 mg de rosuvastatina o dată pe zi, în cazul în care creșterea așteptată a expunerii (ASC) este aproximativ dublă sau mai mare. Doza zilnică maximă de Rosi trebuie să fie ajustată astfel încât expunerea așteptată la rosuvastatină să nu depășească o doză zilnică de Rosi de 40 mg, luată fără alte medicamente cu care să interacționeze, de exemplu, o doză de 20 mg de Rosi cu gemfibrozil (o creștere de 1,9 ori) și o doză de 10 mg de Rosi cu o combinație de ritonavir/atazanavir (o creștere de 3,1 ori).

Tabelul 1 Efectul administrării concomitente a medicamentelor asupra expunerii la rosuvastatină (ASC; în ordine descrescătoare) conform studiilor clinice publicate		
Interacțiuni în diferite scheme de dozaj	Doza de rosuvastatină	Modificare a ASC-ului rosuvastatinei *
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↑
Regorafenib 160 mg, o dată 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 dată pe zi	10 mg, doză unică	de 2,7 ori↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/Ritonavir 100 mg o dată pe zi/dasabuvir 400 mg de două ori pe zi, 14 zile	5 mg, doză unică	de 2,6 ori↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg o dată pe zi, 11 zile	10 mg, doză unică	de 2,3 ori↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg o dată pe zi, 7 zile	5 mg o dată pe zi, 7 zile	de 2,2 ori↑
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↑
Clopidogrel 300 mg doza de încărcare, apoi 75 mg pe zi.	20 mg, doză unică	de 2 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	10 mg o dată pe zi, 7 zile	de 1,5 ori↑

zile		
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↑ **
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 8 zile	10 mg, doză unică	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 zile	40 mg, 7 zile	↔
Silimarina 140 mg de trei ori pe zi, 5 zile	10 mg, doză unică	↔
Fenofibrat 67 mg de trei ori pe zi, 7 zile	10 mg, 7 zile	↔
Rifampina 450 mg o dată pe zi, 7 zile	20 mg, doză unică	↔
Ketoconazol 200 mg de două ori pe zi, 7 zile	80 mg, doză unică	↔
Fluconazol 200 mg o dată pe zi, 11 zile	80 mg, doză unică	↔
Eritromicina 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 procentuală (%) relativă, comparativ cu administrarea de rosuvastatină în monoterapie.</p> <p>Creșterea este indicată prin "↑", lipsa unei schimbări prin "↔", scăderea este indicată prin "↓" .</p> <p>** Au fost efectuate mai multe studii de interacțiune la doze diferite de Rosi; tabelul prezintă raportul cel mai semnificativ</p> <p>AUC = aria de sub curbă; OD = o dată pe zi; BID = de două ori pe zi; TID = de trei ori pe zi; QID = de patru ori pe zi</p>		

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 Rosi, 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 Rosi poate determina scăderea INR. În aceste situații este necesară monitorizarea corespunzătoare a INR.

Contraceptive orale/tratament de substituție hormonală (TSH): administrarea concomitentă de Rosi și un contraceptiv oral a determinat creșterea concentrației plasmatice a etinil-estradiol și norgestrel cu 26% și respectiv cu 34%. Această creștere a concentrației plasmatice trebuie avută în vedere atunci când se stabilesc dozele de contraceptive orale. Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacienții tratați cu Rosi concomitent cu TSH și, din acest motiv, 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 rhabdomioliză, poate fi crescut prin administrarea concomitentă a acidului fusidic cu statine. Mecanismul acestei interacțiuni (dacă este farmacodinamică, farmacocinetică, sau ambele) nu este încă

determinat. Au fost raportate cazuri (inclusiv unele letale) de rabdomioliză la pacienți care au primit această combinație.

Dacă este necesar tratamentul sistemic cu acid fusidic, tratamentul cu Rosi trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. Vezi și 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 este contraindicată în sarcină și alăptare.

Sarcina

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).

Fertilitatea

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

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 reacțiilor adverse.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

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

Frecvența evenimentelor adverse a fost clasificată după cum urmează: Frecvente (>1/100, <1/10); Mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100); Rare (>1/10000, <1/1000); Foarte rare (<1/10000); Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Clasificare pe	Foarte frecvente	Frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență
----------------	------------------	-----------	------	-------------	--------------

aparate, sisteme și organe					necunoscută
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>			Trombocitopenie		
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			Reacții de hipersensibilitate incluzând edem angioneurotic		
<i>Tulburări endocrine</i>	Diabet zaharat ¹				
<i>Tulburări psihice</i>					Depresie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Cefalee Amețeală			Polineuropatie, Pierderea memoriei	Neuropatie periferică Tulburări ale somnului (incluzând insomnia și coșmarurile) Miastenia gravis
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>					Tuse Dispnee
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Constipație Greață Durere abdominală		Pancreatită		Diaree
<i>Tulburări hepatobiliare</i>			Creșterea transaminazelor hepatice	Icter Hepatită	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Prurit Erupție cutanată tranzitorie Urticarie			Sindrom StevensJohnson Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
<i>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Mialgie		Miopatie (incluzând miozită) Rabdomioliză Sindrom asemănător celui din lupus Ruptură musculară	Artralgie	Afecțiuni ale tendoanelor, complicate uneori de ruptură Miopatie necrozată mediată imun
<i>Tulburări renale și ale căilor</i>				Hematurie	

<i>urinare</i>					
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>				Ginecomastie	
<i>Tulburări oculare</i>					Miastenie oculară
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Astenie				Edem
¹ Frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (valori ale glicemiei a jeun $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m ² , trigliceride crescute, antecedente de hipertensiune arterială)					

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, incidența reacțiilor adverse tinde să fie dependentă de doză.

Efecte renale: Proteinuria, în special de origine tubulară, detectată prin testarea cu stick-uri, a fost observată la pacienții tratați cu Rosi. La $< 1\%$ dintre pacienții tratați cu doze de 10 mg și 20 mg și la aproximativ 3% dintre cei tratați cu 40 mg au survenit, într-un anumit moment pe parcursul tratamentului, modificări ale proteinelor urinare, de la absența acestora sau urme la ++ sau mai mult. O creștere mică, de la absența acestora sau urme până la + a fost observată la administrarea dozelor de 20 mg. În majoritatea cazurilor, proteinuria scade sau dispare spontan la continuarea tratamentului. Revizuirea datelor obținute din studiile clinice și experiența după punerea pe piață nu a identificat, până în prezent, o asociere cauzală între proteinurie și afectarea renală acută sau progresivă.

La pacienții tratați cu Rosi a fost observată apariția hematuriei, iar datele furnizate de studiile clinice indică o incidență mică a acesteia.

Efecte la nivelul musculaturii striate

La pacienții tratați cu Rosi au fost raportate efecte asupra musculaturii scheletice, cum sunt mialgie, miopatie (incluzând miozită) și, rareori, rabdomioliză cu și fără insuficiență renală acută, pentru toate dozele și în special pentru doze > 20 mg.

La pacienții tratați cu rosuvastatină a fost observată o creștere legată de doză a concentrațiilor plasmatice ale CK; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii. Tratamentul trebuie întrerupt dacă valorile concentrațiilor plasmatice ale CK sunt mari ($> 5 \times$ LSN) (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.

Următoarele reacții adverse au fost raportate la unele statine:
Disfuncție sexuală.

Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în cazul tratamentului de lungă durată (vezi pct.4.4).

Rata de raportare pentru rabdomioliză, evenimente renale grave sau evenimente hepatice grave (care constau în principal în transaminaze hepatice crescute), este mai mare la doza de 40 mg.

Copii și adolescenți: creșterea concentrației plasmatice a creatinkinazei de $> 10 \times$ LSVN 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:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 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 plasmatică 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 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 plasmatică mari de LDL-colesterol, colesterol total și trigliceride și crește concentrația plasmatică a HDL-colesterolului. De asemenea, rosuvastatina scade concentrațiile plasmatică ale Apo-B, non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, și crește ApoA-I. (vezi tabelul 1). De asemenea, rosuvastatina scade rapoartele LDL-C/HDL-C, C total/HDL-C, non HDL-C/HDL-C, Apo-B/ApoA-I.

Tabel 1: 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	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	- 7	- 5	3	- 3	- 7	- 3	0
5 mg	17	- 45	- 33	13	- 35	- 44	- 38	4
10 mg	17	- 52	- 36	14	- 10	- 48	- 42	4
20 mg	17	- 55	- 40	8	- 23	- 51	- 46	5
40 mg	18	- 63	- 46	10	- 28	- 60	- 54	0

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 clinică și siguranță

Rosuvastatina este eficace 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 eficace 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 a urmărit 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, 435 pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă au fost tratați cu rosuvastatină în doze între 20 mg și 80 mg, cu o schemă de tatonare intensificată a dozelor. S-a demonstrat că administrarea tuturor dozelor a avut efecte favorabile asupra parametrilor lipidici și asupra valorilor țintă terapeutice. După creșterea treptată până la o doză zilnică de 40 mg (la 12 săptămâni de tratament), concentrația plasmatică a LDL-C a scăzut cu 53%. 33% dintre pacienți au atins valorile recomandate de către EAS pentru LDL-C (<3 mmol/l).

Într-un studiu deschis, cu protocol de tatonare intensificată a dozelor, 42 pacienți (inclusiv 8 copii și adolescenți) 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 [ÎI 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 studiul "Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)" efectul rosuvastatinei asupra apariției evenimentelor majore din boala cardiovasculară aterosclerotică, au fost evaluați 17802 bărbați (≥ 50 ani) și femei (≥ 60 ani).

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

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

Într-o analiză post studiu a subiecților din subgrupul cu risc 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 $\geq 5\%$ (extrapolat pentru a include subiecți cu vârsta de peste 65 ani), s-a observat o reducere semnificativă în ceea ce privește criteriul final de evaluare combinat constând în decesul de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebral și infarct miocardic ($p=0,0003$) pentru rosuvastatină, comparativ cu placebo. Reducerea absolută a riscului pentru frecvența evenimentului a fost 5,1 pentru 1000 pacienți-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, randomizat, multi-centric, placebo-controlat, cu durata de 12 săptămâni ($n=176$, 97 de sex masculin și 79 de sex feminin), urmat de o fază deschisă de încă 40 săptămâni, cu creștere treptată a dozei de rosuvastatină ($n=173$, 96 de sex masculin și 77 de sex feminin), au participat pacienți cu vârsta de 10 până la 17 ani (băieți în stadiu Tanner II-V, iar fetele la cel puțin 1 an după menarhă) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, cărora li s-a administrat rosuvastatină în doze de 5, 10 sau 20 mg pe zi sau placebo, timp de 12 săptămâni, după care tuturor li s-a administrat rosuvastatină o dată pe zi, timp de 40 săptămâni. La intrarea în studiu, aproximativ 30% dintre pacienți aveau vârsta cuprinsă între 10-13 ani și aproximativ 17% erau în stadiul Tanner II, 18% în stadiul Tanner III, 40% în stadiul Tanner IV și 25% în stadiul Tanner V.

Concentrația plasmatică a LDL-colesterolului a fost redusă cu 38,3%, 44,6% și 50,0% ca urmare a tratamentului cu rosuvastatină în doze de 5, 10 și, respectiv, 20 mg, comparativ cu 0,7% la cei din grupul la care s-a administrat placebo.

La sfârșitul celor 40 săptămâni de studiu în fază deschisă, cu creștere treptată a dozei până la maxim 20 mg o dată pe zi, 70 dintre cei 173 pacienți (40,5%) au atins valoarea țintă a concentrației plasmatice a LDL-colesterolului de sub 2,8 mmol/l.

După cele 52 săptămâni de tratament ale studiului, nu au fost observate efecte asupra înălțimii, greutatei corporale, IMC (indice de masă corporală) sau maturizării sexuale (vezi pct. 4.4). Acest studiu ($n=176$) nu a fost conceput pentru comparații privind evenimentele 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 obiective secundare ale lipidelor și lipoproteinelor: HDL-colesterol (HDL-C), colesterol total (TC), non-HDL-colesterol (non-HDL-C), LDL-colesterol (LDL-C)/HDL-colesterol (HDL-C), colesterol total (TC)/HDL-colesterol (HDL-C), trigliceride (TG)/HDL-colesterol (HDL-C), non-HDL-colesterol (non-HDL-C)/HDL-colesterol (HDL-C), 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 încrucișat, dublu-orb, controlat cu placebo, multi-centric randomizat, în care au fost incluși 14 copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani) cu hipercolesterolemie familială homozigotă cărora li s-a administrat rosuvastatină 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo. Studiul a inclus o fază inițială cu dietă hipocalorică cu durată de 4 săptămâni în timpul căreia pacienții au fost tratați cu rosuvastatină 10 mg, o fază încrucișată care a inclus un tratament cu rosuvastatină 20 mg cu durată de 6 săptămâni precedată sau urmată de o perioadă de tratament de 6 săptămâni cu placebo, și o fază de menținere în timpul căreia toți pacienții au fost tratați cu rosuvastatină 20 mg. Pacienții care au intrat în studiu cu terapia cu ezetimib sau afereză au continuat aceste tratamente pe perioada întregului studiu.

O reducere semnificativă statistic ($p=0,005$) a LDL-colesterol [LDL-C (22,3%, 85,4mg/dl sau 2,2mmol/l) a fost observată după 6 săptămâni de tratament la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială homozigotă cărora li s-a administrat rosuvastatină 20 mg, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. Au fost observate reduceri semnificative statistic ale nivelurilor colesterolului total [CT (20,1%, $p=0,003$)], non-HDL-colesterol [non-HDL-C (22,9%, $p=0,003$)], și Apoproteina B [ApoB (17,1%, $p=0,024$)] după 6 săptămâni de tratament la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială homozigotă cărora li s-a administrat rosuvastatină 20 mg comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. Reducerile au fost de asemenea observate pentru trigliceride (TG), LDL-colesterol/HDL-colesterol (LDLC/HDL-C), Colesterol total/ HDL-colesterol (Total- C/HDL-C), non-HDL-colesterol /HDL-colesterol (nonHDL-C/HDL-C), și Apoproteina B/ Apoproteina A-1 (ApoB/ApoA-1) după 6 săptămâni de tratament la copii și adolescenți cărora li s-a administrat rosuvastatină 20 mg comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. Reducerea în ceea ce privește LDL-colesterol după 6 săptămâni de tratament cu rosuvastatină 20 mg urmat de 6 săptămâni de tratament cu placebo a fost menținută după 12 săptămâni de tratament continuu la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Un pacient a prezentat o reducere suplimentară a LDL-colesterol (8,0%), colesterol total (6,7%) și non-HDL-colesterol (7,4%), după 6 săptămâni de tratament cu creșterea gradată a dozei de rosuvastatină la 40 mg.

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

Într-un studiu deschis de stabilire treptată a dozei la 7 copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 8 și 17 ani) cu hipercolesterolemie familială homozigotă (vezi mai sus) reducerea procentuală de LDL-colesterol [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 renunțat la obligația de a prezenta rezultatele studiilor privind utilizarea rosuvastatinei la toate grupele de copii și adolescenți, în tratamentul hipercolesterolemiei familiale homozigote, dislipidemie primare combinate (mixte) și pentru prevenția evenimentelor cardiovasculare (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime 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 limitat (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.

Liniaritate/non-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 este similară sau mai mică decât cea la adulți cu dislipidemie (vezi Copii și adolescenți 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.

Insuficiență 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 (ClCr < 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 plasmatice 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.

Insuficiență 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

Disponerea 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 Rosi.

Copii și adolescenți:

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele 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
Lactoză monohidrat,
Carbonat de sodiu, anhidru
Crospovidonă (Tip A)
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Talc
Lecitină de soia (E322)
Gumă xantan
Galben amurg FCF (E110)
Indigotina (E132)
Roșu Allura AC (E129)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blister PVC-PVdC/Al ;
Dimensiuni ambalaj: 28 sau 30 comprimate filmate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu există cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Swyssi AG
Lyoner Straße 14, Schwanheim,
Frankfurt am Main, Hesse, 60528, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13353/2020/01-02
13354/2020/01-02
13355/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024