

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ROSUCARD 10 mg comprimate filmate  
ROSUCARD 20 mg comprimate filmate  
ROSUCARD 40 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

<ROSUCARD 10 mg comprimate filmate>

Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină calcică 10,4 mg, echivalentă cu rosuvastatină 10 mg.

<ROSUCARD 20 mg comprimate filmate>

Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină calcică 20,8 mg, echivalentă cu rosuvastatină 20 mg.

<ROSUCARD 40 mg comprimate filmate>

Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină calcică 41,6 mg, echivalentă cu rosuvastatină 40 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat.

ROSUCARD 10 mg comprimate filmate conține lactoză monohidrat 60 mg.

ROSUCARD 20 mg comprimate filmate conține lactoză monohidrat 120 mg.

ROSUCARD 40 mg comprimate filmate conține lactoză monohidrat 240 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

ROSUCARD 10 mg comprimate filmate: comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare roz deschis, prevăzute cu o cu linie mediană, cu lungimea de aproximativ 8,8 mm și lățimea de aproximativ 4,5 mm. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

ROSUCARD 20 mg comprimate filmate: comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare roz cu lungimea de aproximativ 11,1 mm și lățimea de aproximativ 5,6 mm.

ROSUCARD 40 mg comprimate filmate: comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare roz închis cu lungimea de aproximativ 14,0 mm și lățimea de aproximativ 7,0 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipercolesterolemiei

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste cu hipercolesterolemie primară (tipul IIa, inclusiv hipercolesterolemia familială heterozigotă) sau dislipidemie mixtă (tipul IIb) ca adjuvant la dietă, atunci când răspunsul la dietă și la alte tratamente non-farmacologice (de exemplu exercițiul fizic, scădere ponderală) nu este adecvat.

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

#### Prevenția evenimentelor cardiovasculare

Prevenția evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții la care se estimează că prezintă risc crescut pentru apariția unui prim eveniment cardiovascular (vezi pct. 5.1), ca adjuvant la măsurile corectoare a altor factori de risc.

## **4.2 Doze și mod de administrare**

Înainte de inițierea tratamentului pacientul trebuie instruit să urmeze o dietă standard de reducere a colesteroliei care trebuie să continue pe durata tratamentului. Doza trebuie individualizată în funcție de obiectivul tratamentului și răspunsul pacientului, utilizând ghidurile curente.

### Doze

#### *Tratamentul hipercolesterolemiei*

Doza de inițiere recomandată este 5 mg sau 10 mg administrate pe cale orală o dată pe zi, atât la pacienții care nu au mai urmat niciodată tratament cu statine, cât și la pacienții care sunt trecuți de la un tratament cu un alt inhibitor al HMG-CoA reductazei. Administrarea unei doze de 5 mg poate fi realizată prin împărțirea unui comprimat de 10 mg, folosind linia mediană.

Alegerea dozei de inițiere trebuie să ia în considerare colesterolemia fiecărui pacient și riscul cardiovascular, cât și riscul potențial de reacții adverse (vezi pct. 4.4 și 4.8). Ajustarea dozei poate fi făcută după 4 săptămâni, dacă este necesar (vezi pct. 5.1). Având în vedere creșterea frecvenței raportării de reacții adverse în cazul utilizării dozei de 40 mg, comparativ cu dozele mai mici (vezi pct. 4.8), o creștere treptată finală la doza maximă de 40 mg trebuie luată în considerare numai în cazul pacienților cu hipercolesterolemie severă și risc cardiovascular crescut (în special pacienții cu hipercolesterolemie familială), care nu ating valorile țintă ale tratamentului cu doza de 20 mg și în cazul cărora se va efectua o monitorizare de rutină (vezi pct. 4.4). La inițierea dozei de 40 mg se recomandă monitorizare specializată.

#### *Prevenția evenimentelor cardiovasculare*

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

#### *Copii și adolescenți*

Utilizarea rosuvastatinei la copii și adolescenți trebuie efectuată numai de către medici specialiști.

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

Hipercolesterolemia familială heterozigotă

La copiii și adolescenții cu hipercolesterolemie familială heterozigotă doza uzuală de inițiere este de 5 mg zilnic.

- La copiii cu vârsta între 6 și 9 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă dozele uzuale sunt cuprinse în intervalul 5 - 10 mg , administrate pe cale orală o dată pe zi. Siguranța și eficacitatea dozelor mai mari de 10 mg nu au fost studiate la această grupă de pacienți.
- La copiii cu vârsta între 10 și 17 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă dozele uzuale sunt cuprinse în intervalul 5-20 mg, administrate pe cale orală o dată pe zi. Siguranța și eficacitatea dozelor mai mari de 20 mg nu au fost studiate la această grupă de pacienți.

Doza trebuie crescută treptat în funcție de răspunsul individual și tolerabilitatea pacientului, conform recomandărilor pentru tratamentul la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4). Copii și adolescenții trebuie să urmeze o dietă standard de scădere a colesterolemiei înainte de inițierea tratamentului cu rosuvastatină, iar această dietă trebuie continuată pe durata tratamentului cu rosuvastatină.

#### *Hipercolesterolemia familială homozigotă*

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

Este recomandată administrarea unei doze inițiale de 5 până la 10 mg în funcție de vârstă, greutate și utilizarea statinelor în antecedente. Creșterea la doza maximă de 20 mg o dată pe zi trebuie efectuată în concordanță cu răspunsul și tolerabilitatea individuală la pacienții copii și adolescenți, conform cu ghidurile terapeutice în vigoare cu privire la utilizarea la copii și adolescenți (vezi pct 4.4). Copiii și adolescenții trebuie să urmeze regimul alimentar standard de reducere a colesterolului înainte de inițierea tratamentului cu rosuvastatină; acest regim alimentar trebuie continuat în timpul tratamentului cu rosuvastatină. La această grupă de pacienți există experiență limitată cu doze mai mari de 20 mg.

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

#### *Copii cu vârsta sub 6 ani*

Siguranța și eficacitatea utilizării la copii cu vârsta sub 6 ani nu a fost studiată. Prin urmare, utilizarea rosuvastatinei nu este recomandată la copii cu vârsta sub 6 ani.

#### *Vârstnici*

În cazul pacienților cu vârsta peste 70 de ani se recomandă o doză de inițiere de 5 mg (vezi pct. 4.4). Nu este necesară nicio altă ajustare a dozei în funcție de vârstă.

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Doza de inițiere recomandată este 5 mg la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei < 60 ml/min). Doza de 40 mg este contraindicată în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată. Utilizarea oricărei doze de rosuvastatină la pacienții cu insuficiență renală severă este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Nu a existat o creștere a expunerii sistemice la rosuvastatină în cazul subiecților cu scor Child-Pugh mai mic sau egal cu 7. Cu toate acestea, a fost observată o creștere a expunerii sistemice în cazul subiecților cu scor Child-Pugh 8 sau 9 (vezi pct. 5.2). În cazul acestor pacienți trebuie efectuată o evaluare a funcției renale (vezi pct. 4.4). Nu există experiență privind subiecții cu scor Child-Pugh mai mare de 9. Rosuvastatina este contraindicată în cazul pacienților cu afecțiuni hepatice acute (vezi pct. 4.3).

#### *Rasă*

A fost observată o expunere sistemică mai mare la subiecții asiatici (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2). În cazul pacienților de origine asiatică se recomandă o doză de inițiere de 5 mg. Doza de 40 mg este contraindicată la acești pacienți.

#### *Polimorfisme genetice*

Se cunosc tipuri specifice de polimorfisme genetice care pot duce la creșterea expunerii la rosuvastatină (vezi pct. 5.2). La pacienții cunoscuți cu astfel de tipuri specifice de polimorfisme, se recomandă scăderea dozei zilnice de rosuvastatină.

#### *Pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie*

Doza de inițiere recomandată este 5 mg în cazul pacienților cu factori predispozanți pentru miopatie (vezi pct. 4.4).

Doza de 40 mg este contraindicată la unii dintre acești pacienți (vezi pct. 4.3).

#### *Tratamente concomitente*

Rosuvastatina este un substrat pentru diferite proteine transportoare (de exemplu OATP1B1 și BRCP). Riscul de miopatie (inclusiv rabdomioliză) este crescut atunci când rosuvastatina se administrează concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică de rosuvastatină, din cauza interacțiunii cu aceste proteine transportoare (de exemplu ciclosporina și anumiți inhibitori de proteaze, inclusiv asocierile de ritonavir cu atazanavir, lopinavir și/sau tipranavir; vezi pct. 4.4 și 4.5). Ori de câte ori este posibil, trebuie luate în considerare tratamente alternative și, dacă este necesară, trebuie avută în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu rosuvastatină. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu rosuvastatina nu poate fi evitată, trebuie evaluate cu atenție riscurile și beneficiile tratamentelor concomitente și ajustarea dozelor de rosuvastatină (vezi pct. 4.5).

#### Mod de administrare

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

### **4.3 Contraindicații**

Rosuvastatina este contraindicată:

- la pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- la pacienții cu afecțiuni hepatice active inclusiv valori serice crescute persistente inexplicabile ale transaminazelor și orice creșteri ale valorilor serice a transaminazelor mai mari de 3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN),
- la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul al creatininei < 30 mL/min),
- la pacienții cu miopatie,
- la pacienții cărora li se administrează concomitent o combinație de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct. 4.5).
- la pacienții cărora li se administrează concomitent ciclosporină,
- în timpul sarcinii și alăptării și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive adecvate.

Doza de 40 mg este contraindicată la pacienții cu factori predipozanți pentru miopatie/rabdomioliză.

Astfel de factori includ:

- insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei < 60 mL/min),
- hipotiroidie,
- antecedente heredocolaterale și personale de afecțiuni musculare ereditare,
- antecedente de toxicitate musculară în cazul utilizării anterioare a unui alt inhibitor al HMG-CoA reductazei sau al unui fibrat,
- abuz de alcool etilic,
- situații în care poate să apară o creștere a concentrațiilor plasmatiche,
- pacienți de origine asiatică,
- utilizarea concomitentă de fibrați (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Efecte renale

Proteinuria, decelată cu ajutorul bandeletelor și care are, în principal, etiologie tubulară, a fost observată la pacienții tratați cu doze mari de rosuvastatină, în special 40 mg și în majoritatea cazurilor a fost tranzitorie sau intermitentă. Proteinuria nu s-a demonstrat a fi predictivă pentru boala renală acută sau progresivă (vezi pct. 4.8). După punerea pe piață frecvența raportărilor evenimentelor adverse renale grave este mai mare în cazul utilizării dozei de 40 mg. O evaluare a funcției renale trebuie luată în considerare pe parcursul monitorizării de rutină a pacienților tratați cu doze de 40 mg.

### Efectele asupra musculaturii scheletice

Efectele asupra musculaturii scheletice, de exemplu mialgie, miopatie și, rar, rabdomioliză, au fost raportate în cazul pacienților tratați cu rosuvastatină pentru toate dozele și, în special, pentru doze > 20 mg. Foarte rar au fost raportate cazuri de rabdomioliză în cazul utilizării ezetimib în asociere cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei. O interacțiune farmacocinetică nu poate fi exclusă (vezi pct. 4.5) și este necesară prudență în cazul utilizării acestor medicamente în asociere. Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, frecvența raportării rabdomiolizei asociate utilizării rosuvastatinei după punerea pe piață este mai mare pentru doza de 40 mg.

### Miastenia gravis

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

### Determinarea creatinkinazei

Creatinkinaza (CK) nu trebuie determinată după un exercițiu fizic intens sau în prezența unei posibile cauze de creștere a CK care poate determina apariția de erori în interpretarea rezultatului. Dacă valorile CK sunt semnificativ mai mari la inițierea tratamentului (> 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 inițiat.

### Înainte de inițierea tratamentului

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, rosuvastatina trebuie prescrisă cu precauție la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie/rabdomioliză. Astfel de factori includ:

- insuficiență renală,
- hipotiroidie,
- antecedente heredo-colaterale și personale de afecțiuni musculare ereditare,
- antecedente de toxicitate musculară în cazul utilizării anterioare a unui alt inhibitor al HMG-CoA reductazei sau al unui fibrat,
- abuz de alcool etilic,
- vârsta > 70 de ani,
- situații în care poate să apară o creștere a concentrațiilor plasmatice (vezi pct. 4.2, 4,5 și 5.2),
- utilizarea concomitentă de fibrați.

În cazul unor astfel de pacienți riscul tratamentului trebuie evaluat în relație cu posibilele beneficii și se recomandă monitorizarea clinică. În cazul în care concentrațiile CK sunt crescute semnificativ la inițierea tratamentului (> 5 x LSVN) tratamentul nu trebuie inițiat.

### În timpul tratamentului

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat dacă apar dureri musculare, senzație de slăbiciune sau crampe musculare inexplicabile, în special dacă sunt asociate cu stare de rău general sau febră. La acești pacienți trebuie măsurate concentrațiile CK. Tratamentul trebuie întrerupt dacă valorile CK sunt în mod semnificativ crescute (> 5 x LSVN) sau dacă simptomele musculare sunt severe și determină disconfort zilnic (chiar dacă valorile CK sunt ≤ 5 x LSVN). Dacă simptomele se remit și concentrațiile CK revin la normal, trebuie luată în considerare reininițierea tratamentului cu rosuvastatină sau cu un alt inhibitor al HMG-CoA reductazei utilizând cea mai mică doză posibilă și monitorizare atentă. Nu este necesară monitorizarea de rutină a concentrațiilor CK la pacienții asimptomatici. În timpul sau după încheierea tratamentului cu statine, inclusiv cu rosuvastatină, s-au raportat foarte rar cazuri de miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI). MNMI este caracterizată clinic prin slăbiciunea musculaturii proximale și concentrații plasmatice crescute ale creatinkinazei, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine.

În cadrul studiilor clinice nu au existat dovezi privind creșterea efectelor asupra musculaturii scheletice la un număr redus de pacienți la care s-a administrat tratament cu rosuvastatină și terapie concomitentă. Cu toate acestea, a fost observată o creștere a incidenței miozitei și miopatiei la pacienții la care s-au administrat alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei în asociere cu derivați ai acidului fibric, inclusiv gemfibrozil, ciclosporină, acid nicotinic, antifungice de tip azol, inhibitori ai proteazei și antibiotice macrolidice.

Gemfibrozil crește riscul de miopatie atunci când este administrat concomitent cu unii inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Prin urmare, administrarea rosuvastatinei în asociere cu gemfibrozil nu este recomandată. Beneficiul unor modificări ulterioare ale concentrațiilor lipidelor prin utilizarea rosuvastatinei în asociere cu fibrați sau niacină, trebuie analizat cu prudență având în vedere posibilele riscuri ale unei asemenea asocieri. Doza de 40 mg este contraindicată în cazul utilizării concomitente cu un fibrat (vezi pct. 4.5 și 4.8).

ROSUCARD 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 rabdomioliză (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 ROSUCARD și acidului fusidic trebuie luată în considerare pentru fiecare caz în parte și sub strictă supraveghere medicală.

Rosuvastatina nu trebuie utilizată la niciun pacient cu o afecțiune acută sau gravă sugestivă pentru miopatie sau cu predispoziție pentru dezvoltarea unei insuficiențe renale secundare rabdomiolizei (de exemplu sepsis, hipotensiune arterială, intervenție chirurgicală majoră, traumatism, 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 ROSUCARD trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

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

#### Efecte hepatice

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, rosuvastatina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care consumă cantități excesive de alcool etilic și/sau au antecedente de afecțiuni hepatice. Se recomandă efectuarea de teste pentru evaluarea funcției hepatice înainte de și la 3 luni după inițierea tratamentului. Administrarea rosuvastatinei trebuie întreruptă sau doza trebuie scăzută dacă valoarea transaminazelor serice este de 3 ori mai mare decât limita superioară a valorilor normale. Rata de raportare a evenimentelor adverse hepatice grave (reprezentate în principal de creșterea transaminazelor hepatice) după punerea pe piață, este mai mare pentru doza de 40 mg.

În cazul pacienților cu hipercolesterolemie secundară, consecutivă hipotiroidiei sau sindromului nefrotic, afecțiunea subiacentă trebuie tratată înainte de inițierea tratamentului cu rosuvastatină.

#### Rasă

Studiile farmacocinetice arată o creștere a expunerii la subiecții asiatici față de cei de rasă caucaziană (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

### Inhibitorii de protează

La subiecții tratați cu rosuvastatină concomitent cu diferiți inhibitori de protează în asocieri cu ritonavir, s-a observat creșterea expunerii sistemice la rosuvastatină. Trebuie avute în vedere atât beneficiul efectului hipolipemiant prin folosirea de rosuvastatină la pacienții cu HIV tratați cu inhibitori de protează, cât și potențialul de creștere a concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei atunci când se inițiază administrarea de rosuvastatină sau se cresc dozele de rosuvastatină la pacienți tratați cu inhibitori de protează. Nu este recomandată utilizarea concomitentă cu anumiți inhibitori de protează, decât dacă se ajustează doza de rosuvastatină (vezi pct. 4.2 și 4.5).

### Boală pulmonară interstițială

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

### Diabet zaharat

Unele dovezi clinice sugerează că statinele, considerate ca și clasă de medicamente, cresc glicemia iar la unii pacienți, cu risc crescut de dezvoltare a diabetului în viitor, pot duce la un nivel al hiperglicemiei care să necesite tratament ca și în cazul diabetului zaharat confirmat. Totuși, acest risc este contrabalansat de reducerea riscului de afecțiuni vasculare prin statine și, în consecință, nu trebuie să constituie un motiv pentru oprirea tratamentului. Pacienții cu factori de risc (glicemia în condiții de repaus alimentar 5,6-6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, hipertrigliceridemie, hipertensiune arterială) trebuie să fie monitorizați atât clinic cât și biochimic conform ghidurilor de la nivel național.

În studiul Jupiter, frecvența cumulată a diabetului zaharat raportată a fost 2,8% pentru rosuvastatină și 2,3% pentru placebo, în mare parte la pacienți cu glicemie în condiții de repaus alimentar 5,6 până la 6,9 mmol/L.

### Copii și adolescenți

Evaluarea creșterii în înălțime, greutatea, IMC (indicelui de masă corporală) și a caracterelor sexuale secundare prin stadializare Tanner la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani tratați cu rosuvastatină este limitată la o perioadă de doi ani. După doi ani de studiu terapeutic nu s-au observat efecte asupra creșterii în înălțime, greutate, IMC sau dezvoltării caracterelor sexuale (vezi pct. 5.1). Într-un studiu clinic la copii și adolescenți la care s-a administrat rosuvastatină timp de 52 săptămâni, s-au observat mai frecvent creșteri ale concentrațiilor CK de 10 x LSVN și simptome musculare după exercițiu fizic sau activitate fizică crescută comparativ cu observațiile din studiile clinice la adulți (vezi pct. 4.8).

### Excipienți

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

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Efectele medicamentelor administrate concomitent asupra rosuvastatinei

#### *Inhibitorii de proteine transportoare*

Rosuvastatina este un substrat pentru anumite proteine transportoare inclusiv transportorul de captare hepatică OATP1B1 și al transportorului de eflux BCRP. Administrarea concomitentă de rosuvastatină cu medicamente care sunt inhibitori ai acestor proteine transportoare poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de rosuvastatină și creșterea riscului de miopatie (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5, Tabelul 1).

### *Ciclosporină*

În timpul tratamentului concomitent cu rosuvastatină și ciclosporină, valorile ASC pentru rosuvastatină au fost în medie de 7 ori mai mari decât cele observate la voluntarii sănătoși (vezi Tabelul 1). Rosuvastatina este contraindicată la pacienții tratați concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă nu a afectat concentrațiile plasmatice de ciclosporină.

### *Inhibitorii de protează*

Deși mecanismul exact de interacțiune este necunoscut, folosirea concomitentă de inhibitori de protează poate crește semnificativ expunerea la rosuvastatină (vezi Tabelul 1). De exemplu, într-un studiu de farmacocinetică, administrarea concomitentă la voluntari sănătoși a unei doze de 10 mg rosuvastatină și a unei asocieri de două inhibitoare de protează (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) a fost asociată cu o creștere de trei ori a valorilor ASC și, respectiv, de șapte ori a valorilor  $C_{max}$  pentru rosuvastatină. Administrarea concomitentă a rosuvastatinei cu unele asocieri de inhibitori de protează poate fi luată în considerare după evaluarea atentă a ajustării dozelor de rosuvastatină, bazată pe creșterea anticipată a expunerii la rosuvastatină (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5, Tabelul 1).

### *Gemfibrozil și alte medicamente hipolipemiante*

Utilizarea concomitentă a rosuvastatinei cu gemfibrozil a determinat o creștere de 2 ori a  $C_{max}$  și ASC pentru rosuvastatină (vezi pct. 4.4). Pe baza datelor din studiile de interacțiune specifică, nu se anticipează o interacțiune relevantă din punct de vedere farmacocinetic cu fenofibratul; cu toate acestea, poate să apară o interacțiune farmacodinamică. Gemfibrozilul, fenofibratul, alți fibrați și dozele hipolipemiante (> sau egal cu 1 g/zi) de niacină (acid nicotinic) cresc riscul de miopatie atunci când sunt administrate concomitent cu inhibitorii HMG-CoA reductazei, probabil deoarece aceștia pot determina miopatie atunci când sunt administrați în monoterapie. Doza de 40 mg este contraindicată în cazul administrării concomitente cu un fibrat (vezi pct. 4.3 și 4.4). De asemenea, la acești pacienți tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 5 mg.

### *Ezetimib*

Utilizarea concomitentă a rosuvastatinei în doză de 10 mg cu ezetimib în doză de 10 mg a determinat creșterea de 1,2 ori a valorilor ASC pentru rosuvastatină la subiecții cu hipercolesterolemie (vezi Tabelul 1). Nu poate fi exclusă o interacțiune farmacodinamică, în ceea ce privește reacțiile adverse, între rosuvastatină și ezetimib (vezi pct. 4.4).

### *Antiacide*

Administrarea concomitentă a rosuvastatinei cu o suspensie conținând hidroxid de aluminiu și magneziu a determinat o scădere a concentrației plasmatice de rosuvastatină de aproximativ 50%. Acest efect a fost diminuat atunci când antiacidul a fost administrat la 2 ore după administrarea rosuvastatinei. Relevanța clinică a acestei interacțiuni nu a fost studiată.

### *Eritromicină*

Utilizarea concomitentă a rosuvastatinei și eritromicinei a determinat o scădere de 20% a ASC și o scădere de 30% a  $C_{max}$  pentru rosuvastatină. Această interacțiune poate fi determinată de creșterea motilității intestinale indusă de eritromicină.

### *Izoenzimele citocromului P450*

Rezultatele studiilor *in vivo* și *in vitro* au arătat faptul că rosuvastatina nu este nici inhibitor și nici inductor al izoenzimelor citocromului P450. În plus, rosuvastatina este un substrat slab pentru aceste izoenzime. Prin urmare, nu se anticipează interacțiuni medicamentoase care să rezulte din metabolizarea mediată de citocromul P450. Nu au fost observate interacțiuni relevante din punct de vedere clinic între rosuvastatină și fluconazol (un inhibitor al CYP 2C9 și CYP 3A4) sau ketoconazol (un inhibitor al CYP 2A6 și CYP 3A4).



### Ticagrelor

Ticagrelor poate influența excreția renală a rosuvastatinei, ceea ce crește riscul de acumulare a rosuvastatinei. Deși mecanismul exact nu este cunoscut, în unele cazuri, administrarea concomitentă de ticagrelor și rosuvastatină a dus la scădere a funcției renale, creștere a valorilor creatinfosfokinazei și rhabdmioliză.

### Interacțiuni care necesită ajustarea dozelor de rosuvastatină (vezi și Tabelul 1)

Atunci când este necesară administrarea concomitentă a rosuvastatinei cu alte medicamente despre care se cunoaște că cresc expunerea la rosuvastatină, dozele de rosuvastatină trebuie ajustate. În cazul în care creșterea anticipată a expunerii (ASC) este de aproximativ 2 ori sau mai mare, se începe cu o doză de 5 mg rosuvastatină, administrată o dată pe zi. Doza maximă zilnică de rosuvastatină trebuie ajustată astfel încât expunerea anticipată la rosuvastatină să nu fie mai mare decât cea a unei doze zilnice de 40 mg de rosuvastatină, administrată fără alte medicamente cu care interacționează, de exemplu o doză de 20 mg rosuvastatină în cazul administrării concomitente cu gemfibrozil (creștere de 1,9 ori) și o doză de 10 mg rosuvastatină în cazul administrării concomitente cu asocierea atazanavir/ritonavir (creștere de 3,1 ori). Dacă se observă că medicamentul crește ASC pentru rosuvastatină mai puțin de 2 ori, nu trebuie scăzută doza inițială, dar este necesară precauție în cazul creșterii dozei de rosuvastatină peste 20 mg.

Tabelul 1. Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra expunerii la rosuvastatină (ASC în ordine descrescătoare a amplitudinii) din studiile clinice publicate.

<b>Creștere a ASC pentru rosuvastatină de 2 ori sau mai mare de 2 ori</b>		
<b>Schema de tratament a medicamentului cu care interacționează</b>	<b>Schema de tratament a rosuvastatinei</b>	<b>Modificări ale ASC* pentru rosuvastatină</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) o dată pe zi pentru 15 zile	10 mg doză unică	7,4 ori ↑
Ciclosporină 75 mg, BID, până la 200 mg, BID, 6 luni	10 mg OD, 10 zile	7,1 ori ↑
Darolutamidă 600 mg de două ori pe zi, 5 zile	5 mg, doză unică	5,2 ori ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 zile	5 mg, doză unică	3,8 ori ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, OD, 8 zile	10 mg, doză unică	3,1 ori ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, doză unică	2,7 ori ↑
Ombitasvir 25 mg/ paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 zile	5 mg, doză unică	2,6 ori ↑
Teriflunomidă	Nu este disponibil	2,5 ori ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 zile	10 mg, doză unică	2,3 ori ↑
Glecaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 zile	5 mg OD, 7 zile	2,2 ori ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 zile	20 mg OD, 7 zile	2,1 ori ↑
Capmatinib 400 mg BID	10 mg, doză unică	2,1 ori ↑
Clopidogrel 300 mg doză de încărcare, urmată de 75 mg la 24 de ore	20 mg, doză unică	2 ori ↑
Fostamatinib 100 mg de două ori pe zi	20 mg, doză unică	2,0 ori ↑
Febuxostat 120 mg OD	10 mg, doză unică	1,9 ori ↑

Gemfibrozil 600 mg BID, 7 zile	80 mg, doză unică	1,9 ori ↑
<b>Creștere a ASC pentru rosuvastatină mai mică de 2 ori</b>		
<b>Schema de tratament a medicamentului cu care interacționează</b>	<b>Schema de tratament cu rosuvastatină</b>	<b>Modificarea a ASC a rosuvastatinei*</b>
Eltrombopag 75 mg OD, 5 zile	10 mg, doză unică	1,6 ori ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 zile	10 mg OD, 7 zile	1,5 ori ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 zile	10 mg, doză unică	1,4- ori ↑
Dronedaronă 400 mg BID	Nu este disponibil	1,4 ori ↑
Itraconazol 200 mg OD, 5 zile	10 mg, doză unică	**1,4 ori ↑
Ezetimib 10 mg OD, 14 zile	10 mg, OD, 14 zile	**1,2 ori ↑
<b>Scădere a ASC pentru rosuvastatină</b>		
<b>Schema de tratament a medicamentului cu care interacționează</b>	<b>Schema de tratament cu rosuvastatină</b>	<b>Modificarea a ASC a rosuvastatinei*</b>
Eritromicină 500 mg QID, 7 zile	80 mg, doză unică	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 zile	20 mg, doză unică	47% ↓
<p>*Datele exprimate ca modificare de X ori reprezintă un raport simplu între valoarea în cazul administrării concomitente și valoarea în cazul administrării numai de rosuvastatină. Datele exprimate ca modificare în % reprezintă diferența % față de rosuvastatina administrată singură. Creșterea este indicată ca “↑”, scăderea ca “↓”.</p> <p>** Au fost efectuate mai multe studii privind interacțiunile, cu diferite doze de rosuvastatină; tabelul prezintă raportul cel mai semnificativ.</p> <p>ASC= aria de sub curba; OD = o dată pe zi; BID = de două ori pe zi; TID = de trei ori pe zi; QID = de patru ori pe zi.</p>		

Următoarele medicamente/comparații nu au avut un efect clinic semnificativ asupra ASC pentru rosuvastatină în timpul administrării concomitente:

Aleglitazar 0,3 mg administrare la 7 zile; fenofibrat 67 mg, de 3 ori pe zi, 7 zile; fluconazol 200 mg, o dată pe zi, 11 zile; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, de două ori pe zi, 8 zile; ketoconazol 200 mg, de două ori pe zi, 7 zile; rifampicină 450 mg, o dată pe zi, 7 zile; silimarina 140 mg, de trei ori pe zi, 5 zile.

#### Efectele rosuvastatinei asupra medicamentelor administrate concomitent

##### *Antagoniștii vitaminei K*

Similar altor inhibitori de HMG-CoA reductază, înțierea tratamentului sau creșterea treptată a dozei de rosuvastatină la pacienți tratați concomitent cu antagoniști ai vitaminei K (de exemplu warfarina sau alt anticoagulant cumarinic) poate determina creșterea *International Normalized Ratio* (INR). Întreruperea sau scăderea dozei de rosuvastatină poate duce la o scădere a INR. În asemenea situații, este oportună supravegherea adecvată a INR.

##### *Contraceptivele orale/terapia de substituție hormonală (TSH)*

Administrarea concomitentă de rosuvastatină și un contraceptiv oral a determinat creșterea valorilor ASC pentru etinil-estradiol și norgestrel cu 26% și, respectiv, cu 34%. Aceste creșteri ale valorilor plasmatică trebuie luate în considerare atunci când se aleg dozele de contraceptive orale. Nu sunt disponibile date farmacocinetice la subiecții care iau concomitent rosuvastatină și TSH și, prin urmare, efecte similare nu

pot fi excluse. Totuși, asocierea a fost folosită extensiv la femei în cadrul studiilor clinice și a fost bine tolerată.

#### Alte medicamente

##### *Digoxină*

Bazat pe datele studiilor specifice privind interacțiunile, nu se anticipează o interacțiune semnificativă clinic cu digoxina.

##### *Acid fusidic*

Nu s-au efectuat 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 și pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

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

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Rosuvastatina este contraindicată în timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive adecvate.

Deoarece colesterolul și alți produși ai biosintezei colesterolului sunt esențiali pentru dezvoltarea fătului, riscul potențial rezultat ca urmare a inhibării HMG-CoA reductazei depășește beneficiile tratamentului în timpul sarcinii. Studiile efectuate la animale oferă dovezi limitate privind toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul tratamentului cu rosuvastatină, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

La șobolan, rosuvastatina se elimină în lapte. Nu există date cu privire la eliminarea în laptele uman (vezi pct. 4.3).

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele 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 influențeze această capacitate. Atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje trebuie luat în considerare faptul că în timpul tratamentului pot să apară amețeli.

### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse observate în cazul utilizării rosuvastatinei au fost, în general, ușoare și tranzitorii. În studiile clinice controlate, mai puțin de 4% dintre pacienții tratați cu rosuvastatină au fost retrași din studiu ca urmare a reacțiilor adverse.

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Pe baza datelor din studiile clinice și din experiența extensivă după punerea pe piață, următorul tabel prezintă profilul reacțiilor adverse pentru rosuvastatină. Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate conform frecvenței și a clasificării pe aparate, sisteme și organe (SOC).

Frecvențele reacțiilor adverse sunt clasificate utilizând următoarea convenție: frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

Tabelul 2. Reacțiile adverse bazate pe date din studiile clinice și experiența după punerea pe piață

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvența</b>	<b>Reacții adverse</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Rare	Trombocitopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Rare	Reacții de hipersensibilitate, inclusiv angioedem
<b>Tulburări endocrine</b>	Frecvente	Diabet zaharat <sup>1</sup>
<b>Tulburări psihice</b>	Necunoscută	Depresie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Frecvente	Cefalee Amețeli
	Foarte rare	Polineuropatie Pierderea memoriei
	Necunoscută	Neuropatie periferică Tulburări de somn (inclusiv insomnie și coșmaruri) Miastenia gravis
<b>Tulburări oculare</b>	Necunoscută	Miastenie oculară
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Necunoscută	Tuse Dispnee
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Frecvente	Constipație Greață Durere abdominală
	Rare	Pancreatită
	Necunoscută	Diaree
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Rare	Valori crescute ale transaminazelor hepatice
	Foarte rare	Icter Hepatită
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Mai puțin frecvente	Prurit Erupție cutanată tranzitorie Urticarie
	Necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Frecvente	Mialgie
	Rare	Miopatie (inclusiv miozită) Rabdomioliză Sindrom asemănător cu lupusul Ruptură de mușchi
	Foarte rare	Artralгии
	Necunoscută	Miopatie necrotizantă mediată imun Afecțiuni ale tendoanelor, uneori complicate cu ruptură
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Foarte rare	Hematurie
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	Foarte rare	Ginecomastie

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Astenie
	Necunoscută	Edem

<sup>1</sup> Frecvența va depinde de prezența sau absența de factori de risc (glicemia în condiții de repaus alimentar  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, hipertrigliceridemie, antecedente de hipertensiune arterială).

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

#### Efecte renale

Proteinuria decelată cu bandelete și cu etiologie, în principal, tubulară, a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină. Valori ale proteinuriei de la absența proteinuriei sau cantități nesemnificative până la ++ sau mai mult au fost observate la  $< 1\%$  dintre pacienți la un moment dat în timpul tratamentului cu 10 și 20 mg și la aproximativ 3% dintre pacienții tratați cu 40 mg. O creștere minoră a proteinuriei de la absență sau cantități nesemnificative la + a fost observată în cazul dozei de 20 mg. În majoritatea cazurilor, proteinuria se reduce sau dispare spontan la continuarea tratamentului. Revizuirea datelor din studiile clinice și experiența după punerea pe piață și până în prezent nu a identificat o asociere cauzală între proteinurie și boala renală acută sau evolutivă.

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

#### Efecte asupra musculaturii scheletice

La pacienții tratați cu rosuvastatină au fost raportate efecte asupra musculaturii scheletice, precum mialgie, miopatie (inclusiv miozită) și, rar, rabdomioliză, pentru toate dozele și în special pentru doze  $> 20$  mg. O creștere a concentrațiilor de CK dependentă de doză a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii. Dacă valorile CK sunt crescute ( $> 5 \times$  LSVN), tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

#### Efecte hepatice

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, a fost observată o creștere a transaminazelor dependentă de doză la un număr mic de pacienți cărora li s-a administrat rosuvastatină; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii.

#### La unele statine, s-au raportat următoarele evenimente adverse:

- disfuncție sexuală.
- cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.4).

Frecvența raportărilor de rabdomioliză, evenimente renale grave și evenimente hepatice grave (reprezentat, în principal, de creșterea valorilor plasmatiche ale transaminazelor hepatice) este mai mare în cazul dozei de 40 mg.

#### Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic cu durata de 52 săptămâni, efectuat la copii și adolescenți, s-au observat mai frecvent creșteri ale concentrațiilor plasmatiche ale creatinkinazei  $>10 \times$  LSVN și simptome musculare după exercițiu fizic sau activitate fizică intensă, 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](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

Nu există tratament specific în eventualitatea unui supradozaj. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și trebuie instituite măsurile de suport necesare. Funcția hepatică și valorile CK trebuie monitorizate. Este puțin probabil ca hemodializa să aibă vreun beneficiu.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți de modificare a lipidelor, inhibitori ai HMG-CoA reductazei, codul ATC: C10AA07.

#### Mecanism de acțiune

Rosuvastatina este un inhibitor selectiv și competitiv al HMG-CoA reductazei, enzima care transformă 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A la mevalonat, un precursor al colesterolului. Locul principal de acțiune al rosuvastatinei este la nivel hepatic, organul țintă pentru scăderea colesterolemiei. Rosuvastatina crește numărul receptorilor hepatici ai LDL de pe suprafața celulară, crescând captarea și catabolismul LDL și inhibă sinteza hepatică a VLDL, prin aceasta scăzând numărul total al particulelor de VLDL și LDL.

#### Efecte farmacodinamice

Rosuvastatina reduce concentrațiile crescute de LDL-colesterol, colesterolul total și trigliceride și crește concentrația de HDL-colesterol. De asemenea, reduce ApoB, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG și crește ApoA-I (vezi Tabelul 3). Rosuvastatina reduce de asemenea rapoartele LDL-C / HDL-C, C total / HDL-C și non-HDL-C / HDL-C și ApoB / ApoA-I.

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

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

Un efect terapeutic este obținut după 1 săptămână de la inițierea tratamentului și 90% din răspunsul maxim este atins în 2 săptămâni. Răspunsul maxim este atins de regulă, după 4 săptămâni și este menținut după aceea.

### Eficacitate și siguranță clinică

Rosuvastatina este eficace la adulții cu hipercolesterolemie, cu sau fără hipertrigliceridemie, indiferent de rasă, sex sau vârstă și, în special, la grupe speciale de pacienți precum cei cu diabet zaharat sau pacienții cu hipercolesterolemie familială.

Analiza globală a datelor provenite din studiile de fază III a arătat că rosuvastatina este eficace în tratamentul majorității pacienților cu hipercolesterolemie tip IIa și IIb (valori medii inițiale ale LDL-C de aproximativ 4,8 mmol/L) până la valorile țintă menționate în ghidurile Societății Europene de Ateroscleroză (EAS; 1998); aproximativ 80% dintre pacienții tratați cu 10 mg ating valorile țintă ale EAS pentru LDL-C (<3 mmol/L).

Într-un studiu extins, 435 de pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă au primit rosuvastatină cu creștere rapidă a dozelor de la 20 mg la 80 mg. Toate dozele au arătat un efect benefic asupra parametrilor lipidici și a tratamentului pentru obiectivele vizate. În urma creșterii la o doză zilnică de 40 mg (12 săptămâni de tratament), valorile LDL-C au scăzut cu 53%. 33% dintre pacienți au atins valorile țintă ale EAS pentru LDL-C (<3mmol/L).

Într-un studiu deschis, cu creșterea rapidă a dozei, 42 de pacienți (inclusiv 8 pacienți copii și adolescenți) cu hipercolesterolemie familială homozigotă au fost evaluați privind răspunsul lor la rosuvastatină 20-40 mg. În cadrul populației generale, scăderea medie a LDL-C a fost de 22%.

În studiile clinice cu un număr limitat de pacienți, rosuvastatina a demonstrat a avea o eficacitate aditivă în ceea ce privește scăderea trigliceridelor atunci când este utilizată în asociere cu fenofibrat și de creștere a concentrațiilor HDL-C atunci când este utilizată în asociere cu niacină (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu clinic multicentric, dublu orb, controlat placebo (METEOR), 984 de pacienți cu vârstă cuprinsă între 45 și 70 de ani și cu un risc redus de boală cardiacă coronariană (definit ca risc Framingham < 10% pe o perioadă de 10 ani), cu o valoare medie a LDL-C de 4,0 mmol/L (154,5 mg/dL), dar cu ateroscleroză subclinică (decelată prin Grosimea Medie a Intimei Carotidiene / CIMT) au fost împărțiți aleator să li se administreze 40 mg rosuvastatină o dată pe zi sau placebo, timp de 2 ani.

Rosuvastatina a redus semnificativ viteza de progresie a valorii maxime a CIMT pentru cele 12 localizări de la nivelul arterei carotide, în comparație cu placebo, cu -0,0145 mm/an [95% interval de încredere - 0,0196, -0,0093;  $p < 0,0001$ ]. Modificarea față de valoarea inițială a fost de -0,0014 mm/an (-0,12% /an /nesemnificativ/) pentru rosuvastatină, în comparație cu o progresie de +0,0131 mm/an (1,12% /an / $p < 0,0001$ /) pentru placebo. Nu a fost demonstrată încă o corelație directă între reducerea CIMT și reducerea riscului de producere a evenimentelor cardiovasculare. Populația studiată în METEOR are risc redus de boală cardiacă coronariană și nu reprezintă populația țintă pentru rosuvastatină 40 mg. Doza de 40 mg trebuie prescrisă numai pacienților cu hipercolesterolemie severă, cu risc cardiovascular crescut (vezi pct. 4.2).

În cadrul studiului JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin – Justificarea Utilizării statinelor pentru Prevenția primară: Studiu Intervențional pentru evaluarea Rosuvastatinei), efectul rosuvastatinei asupra apariției evenimentelor cardiovasculare aterosclerotice majore a fost evaluat la 17802 bărbați ( $\geq 50$  ani) și femei ( $\geq 60$  ani).

Pacienții incluși în studiu au fost repartizați aleator să li se administreze placebo ( $n=8901$ ) sau rosuvastatină 20 mg o dată pe zi ( $n=8901$ ) și au fost urmăriți pentru o perioadă medie de 2 ani. Concentrația de LDL-colesterol a scăzut cu 45% ( $p<0,001$ ) în grupul de tratament cu rosuvastatină comparativ cu grupul placebo.

În cadrul unei analize post-hoc a unei subgrupe de subiecți cu risc crescut cu un scor de risc Framingham înainte de inițierea tratamentului  $> 20\%$  (1588 de subiecți), s-a observat o reducere semnificativă a criteriului de evaluare final combinat deces de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebral și infarct miocardic ( $p=0,028$ ) pentru rosuvastatină comparativ cu placebo. Reducerea riscului absolut a ratei evenimentelor la 1000 pacienți-ani a fost de 8.8. Mortalitatea totală nu s-a modificat la această grupă cu risc crescut ( $p=0,193$ ). În cadrul unei analize post-hoc a subgrupurilor de subiecți cu risc crescut (în total 9302 pacienți) cu scor de risc inițial  $\geq 5\%$  (extrapolat pentru a include subiecții cu vârsta peste 65 ani) s-a observat o reducere semnificativă a criteriului de evaluare final combinat deces de cauză

cardiovasculară, accident vascular cerebral și infarct miocardic ( $p=0,0003$ ) pentru rosuvastatină comparativ cu placebo. Reducerea riscului absolut a ratei evenimentelor a fost de 5,1 la 1000 pacienți-ani. Mortalitatea totală nu s-a modificat la această grupă cu risc crescut ( $p=0,076$ ).

În cadrul studiului JUPITER 6,6% dintre pacienții la care s-a administrat rosuvastatină și 6,2% dintre pacienții la care s-a administrat placebo au întrerupt administrarea din cauza unui eveniment advers. Cele mai frecvente evenimente adverse care a 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 evenimente adverse raportate cu o incidență mai mare sau egală cu cea raportată în cazul placebo au fost infecții ale tractului urinar (8,7% rosuvastatină, 8,6% placebo), nazofaringită (7,6% rosuvastatină, 7,2% placebo), dorsalgie (7,6% rosuvastatină, 6,9% placebo) și mialgie (7,6% rosuvastatină, 6,6% placebo).

### Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu durata de 12 săptămâni ( $n=176$ , 97 băieți și 79 fete) urmat de o fază deschisă cu durata de 40 săptămâni ( $n=173$ , 96 băieți și 77 fete), de creștere treptată a dozei de rosuvastatină, pacienți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani (stadiu Tanner II-IV, fete la care menstruația s-a instalat de cel puțin un an) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă au fost tratați cu rosuvastatină în doze de 5, 10 sau 20 mg sau li s-a administrat placebo, zilnic, timp de 12 săptămâni și apoi toți au fost tratați cu rosuvastatină timp de 40 săptămâni. La intrarea în studiu, aproximativ 30% dintre pacienți aveau vârsta cuprinsă între 10 și 13 ani și aproximativ 17%, 18%, 40% și 25% erau încadrați în stadiul Tanner II, III, IV, respectiv V.

LDL-C s-a redus cu 38,3%, 44,6% și 50,5% prin utilizarea unor doze de rosuvastatină de 5, 10 și 20 mg, comparativ cu 0,7% pentru placebo.

La sfârșitul perioadei deschise, cu durata de 40 de săptămâni, de creștere treptată a dozei până la valoarea țintă de maxim 20 mg, administrată zilnic, o dată pe zi, la 70 din 173 de pacienți (40,5%) s-au obținut valori țintă ale concentrației de LDL-C mai mici de 2,8 mmoli/L.

După 52 săptămâni de studiu terapeutic nu s-au observat efecte asupra creșterii în înălțime, greutate, IMC sau dezvoltării caracterelor sexuale (vezi pct. 4.4). Acest studiu ( $n=176$ ) nu a întrunit condițiile necesare pentru compararea reacțiilor adverse grave la medicament.

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-C 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-C 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-C, CT, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, CT/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/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, greutatei, indicelui de masă corporală (BMI) sau maturității sexuale după 24 de luni de tratament (vezi pct 4.4).



Rosuvastatina a fost studiată într-un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, multicentric, încrucișat cu 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo la 14 copii și adolescenți (cu vârsta între 6 și 17 ani) cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Studiul a inclus o perioadă de introducere activă cu dietă pe durata a 4 săptămâni, timp în care pacienții au fost tratați cu rosuvastatină 10 mg, o fază de încrucișare care a constat într-o perioadă de 6 săptămâni de tratament cu rosuvastatină 20 mg precedată sau urmată de o perioadă de 6 săptămâni de tratament placebo, și o fază de menținere de 12 săptămâni în timpul căreia toți pacienții au primit tratament cu rosuvastatină 20 mg. Pacienții care au intrat în studiu în tratament cu ezetimib sau terapie prin afereză au continuat tratamentul pe toată durata studiului.

După șase săptămâni de tratament cu rosuvastatină 20 mg versus placebo s-a observat o scădere semnificativ statistică ( $p=0,005$ ) și semnificativă clinic a LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl sau 2,2 mmol/l). După 6 săptămâni de tratament cu rosuvastatină 20 mg versus placebo la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială homozigotă s-a observat o scădere semnificativ statistică a CT (20,1%,  $p=0,003$ , nonHDL-C (22,9%,  $p=0,003$ ) și ApoB (17,1%,  $p=0,024$ ). S-a observat de asemenea scăderea TG, LDL-C/HDL-C, CT/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C și ApoB/ApoA-1 după 6 săptămâni de tratament cu rosuvastatină 20 mg comparativ cu placebo. Scăderea LDL-C după 6 săptămâni de tratament cu rosuvastatină 20 mg urmate de 6 săptămâni de tratament cu placebo s-a menținut pentru o perioadă de peste 12 săptămâni de tratament continuu.

După 6 săptămâni de tratament cu creștere gradată a dozei la 40 mg, un pacient a prezentat o reducere suplimentară a LDL-colesterol (8,0%), colesterol total (6,7%) și non-HDL-colesterol (7,4%). 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%.

La cei 7 pacienți copii și adolescenți evaluabili (cu vârsta între 8 și 17 ani) din studiul open label cu creștere forțată a dozelor pentru hipercolesterolemia familială homozigotă (vezi mai sus), reducerea procentuală a LDL-C (21,0%), CT (19,2%) și non-HDL-C (21,0%) față de valoarea inițială după 6 săptămâni de tratament cu rosuvastatină 20 mg a fost similară cu cea observată în studiul menționat anterior la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială homozigotă.

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

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

### Distribuție

Rosuvastatina este captată în proporție crescută la nivel hepatic, care este locul principal al sintezei colesterolului și al clearance-ului LDL-C. Volumul 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 cantitate mică (aproximativ 10%). Studiile efectuate *in vitro* privind metabolizarea care au utilizat hepatocite umane arată că rosuvastatina este un substrat slab pentru metabolizarea pe calea citocromului P450. CYP2C9 a fost principala izoenzimă implicată, împreună cu 2C19, 3A4 și 2D6 într-un grad mai scăzut. Principalii metaboliți identificați sunt metaboliții N-demetil și lactonă. Metabolitul N-demetil este cu aproximativ 50% mai puțin activ decât rosuvastatina, în timp ce

forma lactonă este considerată inactivă clinic. Rosuvastatina este responsabilă pentru mai mult de 90% din inhibarea HMG-CoA reductazei.

### Eliminare

Aproximativ 90% din doza de rosuvastatină se excretă sub formă nemodificată în materiile fecale (constând în substanța activă absorbită și neabsorbită) și partea care rămâne este excretată în urină. Aproximativ 5% este excretată în urină în formă nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 19 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu crește în cazul dozelor mai mari. Media geometrică a clearance-ului plasmatic este de aproximativ 50 litri/oră (coeficientul de variație 21,7%). Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, captarea hepatică a rosuvastatinei implică transportorul membranar OATP-C. Acest transportor este important în procesul de eliminare hepatică a rosuvastatinei.

### Liniaritate

Expunerea sistemică la rosuvastatină crește proporțional cu doza. Nu există modificări ale parametrilor farmacocinetici după administrarea zilnică de doze repetate.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârsta și sex*

Nu a existat un efect relevant din punct de vedere clinic al vârstei sau sexului asupra farmacocineticii rosuvastatinei la adulți. Expunerea la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă este aparent similară sau mai scăzută decât cea observată la pacienții adulți cu dislipidemie (vezi mai jos „Copii și adolescenți”).

#### *Rasă*

Studiile farmacocinetice au evidențiat o creștere de aproximativ 2 ori a valorii medii a ASC și  $C_{max}$  la subiecții de origine asiatică (japonezi, chinezi, filipinezi, vietnamezi și coreeni) față de caucazieni. Asiatico-indienii au prezentat o creștere de aproximativ 1,3 ori a valorii medii pentru ASC și  $C_{max}$ . O analiză a farmacocineticii populaționale nu a evidențiat diferențe relevante clinic în ce privește farmacocinetica la grupele de pacienți de rasă caucaziană și cei de culoare.

#### *Insuficiență renală*

În cadrul unui studiu efectuat la subiecți cu grade diferite de insuficiență renală, boala renală ușoară până la moderată nu a avut nicio influență asupra concentrației plasmatice de rosuvastatină sau a metabolitului N-demetil. Subiecții cu insuficiență renală severă ( $Cl_{CR} < 30$  ml/min) au prezentat o creștere de 3 ori a concentrației plasmatice și o creștere de 9 ori a concentrației metabolitului N-demetil comparativ cu voluntarii sănătoși. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale rosuvastatinei la subiecții care efectuează ședințe de hemodializă au fost cu aproximativ 50% mai mari comparativ cu voluntarii sănătoși.

#### *Insuficiență hepatică*

În cadrul unui studiu efectuat pe subiecți cu grade variate de insuficiență hepatică nu au existat dovezi privind creșterea expunerii la rosuvastatină la subiecții cu scor Child-Pugh mai mic sau egal cu 7. Cu toate acestea, doi subiecți cu scoruri Child-Pugh de 8 și 9 au demonstrat o creștere a expunerii sistemice de cel puțin 2 ori comparativ cu subiecții cu scoruri Child-Pugh mai mici. Nu există experiență privind subiecții cu scoruri Child-Pugh mai mari de 9.

#### *Polimorfisme genetice*

Eliminarea inhibitorilor de HMG-CoA reductază, inclusiv a rosuvastatinei, implică proteinele transportoare OATP1B1 și BRCP. La pacienții cu polimorfisme genetice SLCO1B1 (OATP1B1) și/sau ABCG2 (BRCP) există riscul de expunere crescută la rosuvastatină. Polimorfismele individuale ale SLCO1B1 c.521CC și ABCG2 c.421AA sunt asociate cu o expunere mai mare la rosuvastatină (ASC), comparativ cu genotipurile SLCO1B1 c.521TT sau ABCG2 c. 421CC. Genotiparea specifică nu se

folosește curent în practica clinică, dar pentru pacienții cunoscuți cu aceste tipuri de polimorfisme se recomandă o doză zilnică de rosuvastatină mai mică.

#### *Copii și adolescenți*

Două studii cu rosuvastatină (administrată sub formă de comprimate) la pacienți copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă cu vârsta cuprinsă între 10 -17 sau 6-17 ani ( în total 214 pacienți) a demonstrat că expunerea la copii și adolescenți este comparabilă sau mai scăzută cu cea observată la pacienții adulți. Expunerea la rosuvastatină a fost predictibilă în raport cu doza administrată și durata de timp pentru o perioadă de 2 ani.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și carcinogenitatea. Nu au fost evaluate testele specifice asupra hERG. Reacțiile adverse care nu au fost observate în studii clinice dar care au fost observate la animale la nivele de expunere similare celor observate în clinică au fost următoarele: în studiile privind toxicitatea după doze repetate modificări histopatologice hepatice posibil datorită acțiunii farmacologice a rosuvastatinei au fost observate la șoarece, șobolan și, într-o măsură mai mică, efecte la nivelul veziculei biliare la câine dar nu și la maimuțe. În plus, la maimuțe și câine a fost observată toxicitate testiculară la doze mai mari. Toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost evidențiată la șobolani prin dimensiuni mici ale puilor, greutatea redusă a puilor și supraviețuirea scăzută a acestora, observată la doze toxice materne, unde expunerea sistemică a fost de câteva ori mai mare decât nivelul de expunere terapeutic.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

#### Film

Hipromeloză 2910/5  
Macrogol 6000  
Dioxid de titan (E171)  
Talc  
Oxid roșu de fer (E 172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister din OPA-Al-PVC/Al, cutie din carton pliat.

Mărimi de ambalaj: 28, 30, 84, 90, 98, 100 comprimate filmate.

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130, Praga 10, Dolní Měcholupy 102 37  
Republica Cehă

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7847/2015/01-06

7848/2015/01-06

7849/2015/01-06

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Februarie 2010

Data ultimei autorizări: Iunie 2015

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2023