

Rezumatul caracteristicilor produsului**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 10,40 mg de rosuvastatină calcică, echivalent cu rosuvastatină 10 mg;

Rosi 20 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat filmat conține 20,80 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 lățime.

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 dieta, atunci când răspunsul la dietă 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 hipolipemiante (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 dietă hipolipemiantă, care trebuie continuată 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 punctul 5.1).

Datorită numărului crescut de raportări 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 copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, doza inițială recomandată este de 5 mg pe zi.

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

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

Hipercolesterolemie familială homozigotă

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu hipercolesterolemie familială homozigotă doza recomandată este 20 mg o dată pe zi. În 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 Rosuvastatină la copii cu vârsta sub 6 ani.

Vârstnici

La pacienții cu vârsta peste 70 ani se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg (vezi pct. 4.4). Nu este necesară nici un alt fel de ajustare a dozei în funcție de vârstă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance creatinină < 60 ml/min) este de 5 mg. Doza de 40 mg este contraindicată la acești pacienți. La pacienții cu insuficiență renală severă este contraindicată administrarea Rosi, în orice doză (vezi pct. 4.3 și pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică cu scor Child-Pugh ≤ 7 nu s-a înregistrat o creștere a expunerii sistemice la rosuvastatină. Totuși, la pacienții cu insuficiență hepatică cu scor Child-Pugh de 8 și respectiv, 9 a fost observată creșterea expunerii sistemice la rosuvastatină (vezi pct. 5.2). La acești pacienți trebuie avută în vedere evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.4). La pacienții cu insuficiență hepatică, cu scor Child-Pugh peste 9, nu există experiență cu privire la administrarea Rosi. Rosi este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice active (vezi pct. 4.3).

Rasă

La subiecții asiatici a fost observată creșterea expunerii sistemice (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienții de origine asiatici, este recomandată administrarea unei doze inițiale de 5 mg. La acești pacienți este contraindicată administrarea dozei de 40 mg.

Polimorfisme genetice

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

Doze la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie

La pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie, doza inițială recomandată este de 5 mg (vezi pct. 4.4).

La unii dintre acești pacienți este contraindicată administrarea dozei de 40 mg (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

Rosi este contraindicată:

- la pacienți cu hipersensibilitate la rosuvastatină, lecitină de soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- la pacienții cu afecțiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creșteri inexplicabile, persistente ale valorilor serice ale transaminazelor și în cazul oricărei creșteri a valorilor serice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN).
- la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatinină < 30 ml/min).
- la pacienții cu miopatie.
- la pacienții tratați concomitent cu ciclosporină.
- în timpul sarcinii și alăptării precum și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție.

Administrarea dozei de 40 mg este contraindicată la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie/rabdomioliză. Acești factori includ:

- insuficiență renală moderată (clearance creatinină < 60 ml/min);
- hipotiroidie;
- antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare;
- antecedente personale de toxicitate musculară la alt inhibitor de HMG-CoA reductază sau fibrat;
- consum de alcool etilic în cantitate mare;
- situații în care poate să apară creșterea volemiei;
- pacienți asiatici;
- tratament concomitent cu fibrați (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte renale

La pacienții tratați cu doze mari de rosuvastatină, în special cele de 40 mg, a fost observată apariția proteinuriei, detectată prin testarea rapidă (dipstick), în principal de etiologie tubulară, cu caracter tranzitoriu sau intermitent, în majoritatea cazurilor. Nu s-a demonstrat că proteinuria ar fi predictivă pentru afecțiuni renale acute sau progresive (vezi pct. 4.8). După punerea pe piață, frecvența raportărilor de evenimente renale grave a fost mai mare la administrarea dozei de 40 mg.

În timpul monitorizării de rutină a pacienților tratați cu doze de 40 mg, trebuie avută în vedere evaluarea funcției renale.

Efecte asupra mușchilor striati La pacienții tratați cu rosuvastatină în orice doză și în special, cu doze mai mari de 20 mg, au fost raportate efecte asupra mușchilor striati, de exemplu mialgii, miopatie și, rar, rabdomioliză. La utilizarea ezetimib în asociere cu inhibitori de HMG-CoA reductază au fost raportate cazuri foarte rare de rabdomioliză. Nu poate fi exclusă o interacțiune farmacodinamică între cele două substanțe (vezi pct. 4.5), iar în cazul utilizării combinate a acestora sunt necesare precauții.

Similar altor inhibitori de HMG-CoA reductază, după punerea pe piață, frecvența de raportare a rabdomiolizei, asociate tratamentului cu rosuvastatină, este mai mare la doza de 40 mg.

Determinarea creatin-kinazei

Concentrația plasmatică a creatin-kinazei (CK) nu trebuie determinată după un efort fizic susținut sau în prezența unei cauze alternative plauzibile de creștere a CK, care ar putea influența interpretarea rezultatului. Dacă concentrația plasmatică a CK este semnificativ crescută, comparativ cu valoarea normală ($> 5 \times \text{LSN}$), trebuie efectuat un test de confirmare după 5-7 zile. Tratamentul nu trebuie început dacă testul repetat confirmă o valoare inițială a CK $> 5 \times \text{LSN}$.

Înainte de începerea tratamentului

Rosuvastatină, similar altor inhibitori de HMG-CoA reductazei, trebuie recomandat cu precauție la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie/rabdomioliză. Astfel de factori includ:

- afecțiuni renale;
- hipotiroidie
- antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare;
- antecedente de toxicitate musculară după administrarea unui alt inhibitor de HMG-CoA reductază sau fibrat;
- consum de alcool etilic în exces;
- vârstă > 70 ani;
- situații în care poate surveni creșterea volemiei (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.2);
- administrarea concomitentă cu fibrați.

La astfel de pacienți, riscul tratamentului trebuie evaluat în contextul posibilului beneficiu clinic și se recomandă monitorizare clinică.

Tratamentul nu trebuie inițiat dacă concentrațiilor plasmatice ale CK sunt semnificativ crescute inițial ($> 5 \times \text{LSN}$).

În timpul tratamentului

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

Au fost raportate cazuri foarte rare de miopatie necrotică mediate imun (MNMI) în timpul și după

tratamentul cu statine, inclusiv rosuvastatina. MNMI este caracterizată din punct de vedere clinic prin slăbiciune musculară proximală și concentrații crescute ale creatin kinazei, care persista în ciuda întreruperii tratamentului cu statine.

În studiile clinice nu s-a înregistrat nicio dovadă a creșterii reacțiilor adverse asupra mușchilor scheletici, la un număr mic de pacienți care erau tratați cu rosuvastatină concomitent cu alte medicamente. Totuși, la pacienții tratați cu alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei concomitent cu derivați de acid fibric, incluzând gemfibrozil, ciclosporină, acid nicotinic, antifungice azolice, inhibitori ai proteazelor și antibiotice macrolide, a fost observată o creștere a incidenței miozitei și miopatiei. Gemfibrozil crește riscul de miopatie atunci când este administrat concomitent cu unii inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Din acest motiv, nu se recomandă asocierea Rosi cu gemfibrozil. Beneficiul obținut prin modificările suplimentare ale lipidemiei prin asocierea rosuvastatină cu fibrații sau niacina trebuie evaluat cu atenție, având în vedere potențialele riscuri ale unor astfel de asocieri. Este contraindicată administrarea concomitentă a Rosi, în doză de 40 mg cu un fibrat (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 acidului fusidic poate fi luată în considerare numai pentru cazuri individuale, sub o supraveghere medicală atentă.

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

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 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 care au antecedente de boli hepatice.

Se recomandă efectuarea testelor funcționale hepatice înainte și la 3 luni după inițierea tratamentului. În cazul în care valoarea transaminazelor serice este de 3 ori mai mare decât limita superioară a normalului, se recomandă întreruperea tratamentului cu Rosi sau reducerea dozei. După punerea pe piață, frecvența de raportare a evenimentelor hepatice grave (care constau, în principal, în creșterea valorilor serice ale transaminazelor hepatice) este mai mare la doza de 40 mg.

La pacienții cu hipercolesterolemie secundară, hipotiroidiei sau sindromului nefrotic, fecțiunea preexistentă trebuie tratată înainte de începerea tratamentului cu rosuvastatină.

Rasă

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

Inhibitorii de protează

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 plasmatice 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 la administrarea unora dintre statine, în special în cazul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.8). Simptomele descrise sunt dispnee, tuse neproductivă și deteriorare a stării generale de sănătate (oboseală, scădere în greutate și febră). În cazul în care se suspectează că un pacient prezintă boală pulmonară interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Diabetul zaharat

Există dovezi care sugerează că statinele cresc glicemia și, la unii pacienți, cu risc crescut de apariție a diabetului zaharat, pot produce hiperglicemie cu valori care să necesite măsuri considerate de rutină la pacienții cu diabet zaharat diagnosticat.

Totuși, riscul de apariție a diabetului zaharat este depășit de beneficiul reducerii riscului cardiovascular cu statine și, prin urmare, nu există un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc crescut (glicemiei à jeun cuprinse între 5,6 - 6,9 mmol/l, IMC >30 kg/m², valori serice crescute a trigliceridelor, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați clinic și biochimic în acord cu ghidurile naționale.

În studiul clinic JUPITER, frecvența globală raportată de apariție a diabetului zaharat a fost de 2,8% la rosuvastatină și de 2,3 % la placebo, mai ales la pacienții cu valori ale glucozei à jeun între 5,6 și 6,9 mmol/l.

Copii și adolescenți

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

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

Intoleranță la 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. În cazul în care pacientul este alergic 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 Rosuvastatina 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 și 4.4).

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 voluntari sănătoși (vezi Tabelul 1). Rosi este contraindicat la pacienții care primesc concomitent tratament cu ciclosporină. (vezi pct.4.3).

Administrarea concomitentă nu afectează concentrațiilor plasmatice de ciclosporină.

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 rosuvastatina și un medicament combinat cu 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. 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 și 4.4).

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 rosuvastatină și ezetimib, în ceea ce privește apariția reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).

Antiacide: Administrarea rosuvastatină concomitent cu o suspensie antiacidă conținând hidroxid de aluminiu și magneziu a determinat o reducere de aproximativ 50% a concentrației plasmatice de rosuvastatină. Acest efect a fost ameliorat atunci când antiacidul a fost administrat la 2 ore după rosuvastatină. Nu a fost studiată relevanța clinică a acestei interacțiuni.

Eritromicină: Administrarea concomitentă de rosuvastatină și eritromicină a determinat o reducere cu 20% a ASC și cu 30% a C_{max} de rosuvastatină. Această interacțiune poate fi determinată de creșterea motilității intestinale determinate de eritromicină.

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.

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 rezultate 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. Este recomandat ca medicii prescriptori să consulte informația referitoare la produs când se ia în considerare administrarea unor astfel de produse împreună cu Rosi. Începeți cu o doză de 5 mg de Rosi 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.

Schema posologică a interacțiunilor medicamentoase	Schema posologică a rosuvastatinei	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, single dose	↑ 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 zile	10 mg o dată pe zi, 7 zile	↑ de 1.5 ori
Tipranavir 500 mg / ritonavir 200 mg de două ori pe zi, 11 zile	10 mg, doză unică	↑ de 1.4 ori
Dronedaronă 400 mg de două ori pe zi	Nu este disponibil	↑ de 1.4 ori
Itraconazol 200 mg o dată pe zi, 5 zile	10 mg, doză unică	↑ de **1.4 ori
Ezetimib 10 mg o dată pe zi, de 14 zile	10 mg, o dată pe zi, 14 zile	↑ de **1.2 ori
Fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg de două ori, 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% ↓

*Datele exprimate ca modificare de x -ori reprezintă un raport simplu între valorile obținute în cazul administrării concomitente și valorile obținute în cazul administrării rosuvastatinei în monoterapie. Datele exprimate ca modificare procentuală (%) reprezintă diferența procentual (%) relativă, comparativ cu administrarea de rosuvastatină în monoterapie.
Creșterea este indicată prin "↑", nicio schimbare este indicată prin "↔", descreșterea este indicată prin "↓".
**Au fost efectuate mai multe studii de interacțiune la doze diferite de Rosuvastatina; tabelul prezintă raportul cel mai semnificativ
OD = o dată pe zi; BID = de două ori pe zi; TID = de trei ori pe zi; QID = de patru ori pe zi

Efectul rosuvastatinei asupra medicamentelor administrate concomitent

Antagoniști de vitamină K: similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, inițierea tratamentului sau creșterea gradată a dozei de 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 nivelurilor 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 fatale) de rhabdomioliză la pacienți care au primit această combinație.

Dacă este necesar tratamentul 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

Rosi este contraindicat în timpul sarcinii și al alăptării.

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 au furnizat dovezi limitate de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). În cazul în care 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 privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, pe baza proprietăților farmacodinamice, este improbabil ca acest medicament să influențeze această capacitate. În cazul în care se ia decizia de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției amețelilor în timpul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse observate în cursul tratamentului cu rosuvastatinei sunt, în general, ușoare și tranzitorii. În studii clinice controlate, mai puțin de 4% dintre pacienții tratați cu Rosi s-au retras datorită reacțiilor adverse.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Pe baza datelor din studii clinice și a experienței extinse după punerea pe piață a tabletelor 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).

Frecvențele reacțiilor adverse sunt clasificate astfel:

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

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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Common	Frecvente	Rare	Foarte rare	Necunoscute
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie		
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate incluzând edem angioneurotic		
Tulburări endocrine	Diabet zaharat ¹				
Tulburări psihice					Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Amețeală			Polineuropatie, Pierderea memoriei	Neuropatie periferică Tulburări ale somnului (incluzând insomnia și coșmarurile)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale					Tuse Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Constipație Greață Durere abdominală		Pancreatită		Diaree
Tulburări hepatobiliare			Creșterea transaminazelor hepatice	Icter Hepatită	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit Erupecie cutanată tranzitorie Urticarie			Sindrom Stevens-Johnson, reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie		Miopatie (inclusiv miozita) rabdomioliza Sindromul de tip Lupus Ruperea musculaturii	Artralgie	Afecțiuni ale tendoanelor, complicate uneori de ruptură Miopatie necrozată mediată imun
Tulburări renale și ale căilor urinare				Hematurie	
Tulburări ale aparatului genital și sânului				Ginecomastie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie				Edem
¹ Frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (valori ale glicemiei a jeun $\geq 5,6$ mmol/L, 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 rosuvastatină. 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 și nu s-a demonstrat a fi predictivă pentru afectarea renală acută sau progresivă. 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 rosuvastatină 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 rosuvastatină 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 x LSN) (vezi pct. 4.4).

Efecte hepatice

Similar altor inhibitori de HMG-CoA reductazei, la un număr mic de pacienți tratați cu rosuvastatină , a fost observată o creștere legată de doză a valorilor serice ale transaminazelor; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii.

În timpul tratamentului cu anumite statine, au fost raportate următoarele evenimente adverse:
Disfuncții sexuale

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

Ratele de raportare pentru rabdomioliză, evenimente renale grave și evenimente hepatice grave(constând, în principal, în valori serice crescute ale transaminazelor hepatice), sunt mai mari la o doză de 40 mg.

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic efectuat la copii și adolescenți cărora li s-a administrat rosuvastatină timp de 52 de săptămâni, au fost observate mai frecvent după efort fizic sau activitate fizică intensă creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale CK >10 x LSN și simptome musculare, comparativ cu observațiile din studiile clinice de la adulți (vezi pct. 4.4). Pe de altă parte profilul de siguranță al rosuvastatinei a fost similar la copii și adolescenți în comparație cu cel al adulților.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific în caz de supradozaj. Pacientul trebuie tratat simptomatic și, în funcție de necesități, trebuie inițiate măsuri de susținere a funcțiilor vitale. Trebuie monitorizate funcția hepatică și valorile concentrațiilor plasmatice ale CK. Este improbabil ca hemodializa să fie benefică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

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

Efecte farmacodinamice

Rosuvastatină reduce concentrațiile plasmatice mari ale LDL-cholesterolului, colesterolului total și trigliceridelor și crește concentrația plasmatică HDL-cholesterolului. De asemenea, reduce ApoB, non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG și crește ApoA-I (vezi Tabelul 3). Rosuvastatină reduce, de asemenea, raporturile LDL-C/HDL-C, C total/HDL-C, non HDL-C/HDL-C și ApoB/ApoA-I.

Tabelul 3: Răspunsul în funcție de doza administrată, la pacienții cu hipercolesterolemie primară (tip IIA și IIB) în funcție de doză (variația medie procentuală ajustată față de valoarea inițială)

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

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

Eficacitate clinică și siguranță

Rosuvastatină este eficientă la adulții cu hipercolesterolemie, cu sau fără hipertrigliceridemie, indiferent de rasă, sex sau vârstă, precum și în populații speciale, cum sunt pacienții cu diabet zaharat sau pacienții cu hipercolesterolemie familială.

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

Într-un studiu mare, 435 de pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă au fost tratați cu rosuvastatină, în doze între 20 mg la 80 mg, conform unui protocol de stabilire treptată a dozei. Toate dozele au demonstrat un beneficiu clinic asupra parametrilor lipidici și a atingerii valorilor țintă. După stabilirea treptată la o doză zilnică de 40 mg (12 săptămâni de tratament), LDL-C fost redus cu 53%. 33% dintre pacienți au atins valorile țintă pentru LDL-C recomandate de EAS (<3 mmol/l).

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

În studii clinice care au inclus un număr limitat de pacienți, rosuvastatină a demonstrat o eficacitate suplimentară în scăderea trigliceridiei, atunci când a fost utilizat în asociere cu fenofibrat și în creșterea concentrației plasmatice a HDL-C atunci când a fost utilizat în asociere cu niacina (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu multicentric, dublu-orb, placebo controlat (METEOR), cu durata de doi ani, 984 de pacienți cu risc mic de boală coronariană (definit ca risc Framingham < 10% pe o perioadă de 10 ani), cu valori medii ale LDL-Colesterol de 154,5 mg/dl dar cu ateroscleroză subclinică detectată prin măsurarea grosimii medii a intimei arterei carotide), au fost randomizați în raport de 5:2 în două grupuri: un grup de pacienți tratați cu rosuvastatină 40 mg o dată pe zi și un grup de pacienți la care s-a administrat placebo. Rosuvastatină a încetinit încetinit în timp de 2 ani Thickness -CIMTulcarotidiene, evidențiată prin măsurarea grosimii medii a intimei arterei carotide în toate cele 12 localizări de la nivelul arterelor

carotide, a fost de -0,0145 mm/an (IC 95% -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$), comparativ cu placebo. Modificarea față de valoarea inițială, în grupul tratat cu rosuvastatină a fost de -0,0014 mm/an (-0,12%/an -ne semnificativă), comparativ cu grupul la care sa administrat placebo -0,0131 mm/an (1,12%/an; $p < 0,0001$). Până în prezent, nu s-a demonstrat o corelație directă între reducerea grosimii medii a intimei arterei carotide și scăderea riscului de evenimente cardiovasculare. Populația înrolată în studiul METEOR a fost diagnosticată cu risc scăzut de boală coronariană și nu reprezintă populația țintă în ceea ce privește tratamentul cu rosuvastatina 40 mg. Rosuvastatina 40 mg va fi recomandat doar la pacienții cu hipercolesterolemie severă și risc cardiovascular crescut (vezi pct. 4.2).

În studiul JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* – justificare pentru utilizarea statinelor în prevenția primară: un studiu intervențional care evaluează efectul rosuvastatinei), a fost evaluat efectul rosuvastatinei asupra apariției evenimentelor majore de boală cardiovasculară aterosclerotică la 17802 subiecți bărbați (≥ 50 de ani) și femei (≥ 60 de ani).

Participanții la studiu au fost randomizați cu placebo ($n = 8901$) sau cu rosuvastatină 20 mg, o dată pe zi ($n = 8901$) și au fost monitorizați pentru o durată medie de 2 ani.

Concentrația plasmatică de LDL-colesterol au scăzut cu 45% ($p < 0,001$) în grupul căruia i s-a administrat rosuvastatină, comparativ cu grupul la căruia i s-a administrat placebo.

Într-o analiză post-hoc a unui subgrup de subiecți cu risc crescut, cu scor de risc Framingham $> 20\%$ (1558 subiecți) la includere, criteriul final de evaluare compus din mortalitate de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebral și infarct miocardic a fost redus semnificativ ($p = 0,028$) în grupul căruia i s-a administrat rosuvastatină comparativ cu grupul căruia i s-a administrat placebo.

Reducerea riscului absolut de apariție a evenimentelor la 1000 pacienți - ani a fost de 8,8. Mortalitatea totală nu s-a modificat în acest grup cu risc crescut ($p = 0,193$). Într-o analiză post-hoc a unui subgrup de pacienți cu risc crescut, cu scor de risc SCORE $\geq 5\%$ (9302 subiecți în total) la includere (extrapolat pentru a include subiecții cu vârsta peste 65 ani), criteriul final de evaluare compus din mortalitate de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebral și infarct miocardic s-a redus semnificativ ($p = 0,0003$) în grupul căruia i s-a administrat rosuvastatină comparativ cu grupul căruia i s-a administrat placebo. Reducerea riscului absolut de apariție a evenimentelor la 1000 pacienți-ani a fost de 5,1. Mortalitatea totală nu s-a modificat în acest grup cu risc crescut ($p = 0,076$).

În studiul JUPITER, 6,6% dintre subiecții cărora li s-a administrat rosuvastatină și 6,2% din grupul placebo au întrerupt tratamentul cu medicamentul în studiu datorită unui eveniment advers. Cele mai frecvente evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului au fost: mialgie (0,3% dintre subiecții cărora li s-a administrat rosuvastatină, 0,2% dintre subiecții cărora li s-a administrat placebo), durere abdominală (0,03% dintre subiecții cărora li s-a administrat rosuvastatină, 0,02% dintre subiecții cărora li s-a administrat placebo) și erupție cutanată (0,02% subiecții cărora li s-a administrat rosuvastatină, 0,03% subiecții cărora li s-a administrat placebo). Cele mai frecvente evenimente adverse care au apărut cu frecvență mai mare sau egală cu placebo au fost infecții ale tractului urinar (8,7% dintre subiecții cărora li s-a administrat rosuvastatină, 8,6% dintre subiecții cărora li s-a administrat placebo), nazofaringită (7,6% dintre subiecții cărora li s-a administrat rosuvastatină, 7,2% dintre subiecții cărora li s-a administrat placebo), dureri lombare (7,6% dintre subiecții cărora li s-a administrat rosuvastatină, 6,9% dintre subiecții cărora li s-a administrat placebo) și mialgii (7,6% dintre subiecții cărora li s-a administrat rosuvastatină, 6,6% dintre subiecții cărora li s-a administrat placebo).

Copii și adolescenți

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

săptămâni și apoi rosuvastatină timp de 40 săptămâni. La intrarea în studiu, aproximativ 30% dintre pacienți aveau vârsta cuprinsă între 10-13 ani și 17%, 18%, 40%, și 25% erau în stadiu Tanner II, III, IV și, respectiv, V.

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

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

După 52 săptămâni de tratament, nu au fost observate efecte asupra creșterii, greutateii, IMC sau maturizării sexuale (vezi pct 4.4). Acest studiu (n=176) nu a fost adecvat pentru compararea evenimentelor adverse rare.

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

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

De asemenea, rosuvastatina 5 mg, 10 mg și 20 mg a determinat modificări medii semnificative statistic față de valoarea inițială pentru următoarele obiective secundare ale lipidelor și lipoproteinelor: HDL-colesterol (HDL-C), colesterol total (TC), non-HDL-colesterol (non-HDL-C), LDL-colesterol (LDL-C)/HDL-colesterol (HDL-C), colesterol total (TC)/HDL-colesterol (HDL-C), trigliceride (TG)/HDL-colesterol (HDL-C), non HDL-colesterol (non-HDL-C)/HDL-colesterol (HDL-C), 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 cu 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo. Studiul a inclus o fază inițială cu dietă hipocalorică cu durata de 4 săptămâni în timpul căreia pacienții au fost tratați cu rosuvastatină 10 mg, o fază încrucișată care a inclus un tratament cu rosuvastatină 20 mg cu durata de 6 săptămâni precedată sau urmată de o perioadă de tratament de 6 săptămâni cu placebo, și o fază de menținere în timpul căreia toți pacienții au fost tratați cu rosuvastatină 20 mg. Pentru pacienții care au intrat în studiu cu terapia cu ezetimib sau afereză au continuat aceste tratamente pe perioada întregului studiu.

O reducere semnificativă statistic (p=0,005) și clinic a LDL-colesterol [LDL-C (22.3%, 85,4 mg/dL sau 2,2 mmol/L) a fost observată după 6 săptămâni de tratament la copiii și adolescenții cu hipercolesterolemie familială homozigotă cărora li s-a administrat rosuvastatină, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. Au fost observate reduceri semnificative statistic ale nivelurilor

de colesterolul 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 (LDL- C/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 deschise 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.

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime de rosuvastatină sunt atinse după aproximativ 5 ore de la administrarea orală. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 20%.

Distribuție

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

Metabolizare

Rosuvastatina este metabolizată în proporție mică (aproximativ 10%). Studiile de metabolizare *in vitro*, utilizând hepatocite umane, indică faptul că rosuvastatina este un substrat slab pentru metabolizarea prin intermediul citocromului P450. CYP2C9 este principala izoenzimă implicată, 2C19, 3A4 și 2D6 fiind implicate într-o proporție mai mică. 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 de peste 90% din activitatea de inhibare a HMG-CoA reductazei circulante.

Eliminare

Aproximativ 90% din doza de rosuvastatină este eliminată nemodificată prin materiile fecale (incluzând substanța activă absorbită și neabsorbită), restul fiind excretat prin urină. Aproximativ 5% este excretată

urinar, sub formă nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 19 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu crește la administrarea de doze mai mari. Clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 50 l/oră (coeficient de variație 21,7%). Similar altor inhibitori ai HMGCoA reductazei, preluarea hepatică a rosuvastatinei implică transportorul membranelor OATP-C. Acest transportor este important pentru eliminarea hepatică a rosuvastatinei.

Liniaritate/Non-liniaritate

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

Grupuri speciale de populație

Vârstă și sex

La adulți, nu s-a înregistrat un efect clinic semnificativ al vârstei sau sexului asupra farmacocineticii 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 indicat o creștere de aproximativ 2 ori a ASC și C_{max} medii la subiecții asiatici (japonezi, chinezi, filipinezi, vietnamezi și coreeni), comparativ cu cei de rasă caucaziană; asiaticii indieni prezintă o creștere de aproximativ 1,3 ori a ASC și C_{max} mediane. O analiză populațională de farmacocinetică nu a relevat diferențe farmacocinetice clinic semnificative între grupurile de rasă caucaziană și neagră.

Insuficiența renală

Într-un studiu care a inclus pacienți cu stadii diferite de afectare renală, insuficiența renală ușoară și moderată nu a avut nicio influență asupra concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei sau metabolitului N-demetil. Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance creatinină < 30 ml/min) au prezentat o creștere de 3 ori a concentrației plasmatice a rosuvastatinei și o creștere de 9 ori a concentrației plasmatice a metabolitului N-demetil, comparativ cu subiecții sănătoși. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru la pacienții care efectuau hemodializă au fost cu aproximativ 50% mai mari, comparativ cu cele înregistrate la voluntari sănătoși.

Insuficiență hepatică

Într-un studiu care a inclus pacienți cu grade diferite de afectare hepatică nu s-au înregistrat dovezi ale unei expuneri crescute la rosuvastatină, la pacienții cu insuficiență hepatică scor Child-Pugh ≤ 7. Totuși, doi pacienți cu insuficiență hepatică cu scor Child-Pugh 8 și respectiv, 9 au prezentat o creștere a expunerii sistemice de cel puțin 2 ori, comparativ cu pacienți cu insuficiență hepatică cu scor Child-Pugh mai mic. Nu există experiență la pacienți cu insuficiență hepatică cu scor Child-Pugh peste 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 non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. Testele specifice pentru efectele asupra hERG nu au fost evaluate. Reacțiile adverse care nu au fost observate în studiile clinice, dar care s-au observat la animale, în cazul expunerii la doze similare celor clinice, au fost următoarele: în studiile de toxicitate după doze repetate, la 18 șoareci, șobolani s-au observat modificări histopatologice la nivelul ficatului, care par a fi datorate acțiunii farmacologice a rosuvastatinei și într-o mai mică măsură efecte la nivelul vezicii biliare la câini, dar nu și la maimuțe. În plus, la doze mai mari, s-a observat toxicitate la nivelul testiculului la maimuțe și la câini. La șobolani, într-un studiu prenatal și postnatal, toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost evidentă, manifestându-se prin reducerea taliei, greutateii și supraviețuirii progeniturilor. Aceste efecte au fost observate la doze materne toxice, cu expuneri sistemice de câteva ori mai mari decât nivelul terapeutic de expunere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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 ferit 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

14 Lyoner Strasse, 60528 Frankfurt am Main,

Germany

Tel. +49 69 66554 162

Email: info@swyssi.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7870/2015/01-02

7871/2015/01-02

7872/2015/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Iunie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

05/2022