

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Roswera 5 mg comprimate filmate
Roswera 10 mg comprimate filmate
Roswera 15 mg comprimate filmate
Roswera 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 5 mg rosuvastatină (sub formă de rosuvastatină calcică).
Fiecare comprimat filmat conține 10 mg rosuvastatină (sub formă de rosuvastatină calcică).
Fiecare comprimat filmat conține 15 mg rosuvastatină (sub formă de rosuvastatină calcică).
Fiecare comprimat filmat conține 20 mg rosuvastatină (sub formă de rosuvastatină calcică).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat de 5 mg conține lactoză 40,00 mg.
Fiecare comprimat filmat de 10 mg conține lactoză 40,00 mg.
Fiecare comprimat filmat de 15 mg conține lactoză 60,00 mg.
Fiecare comprimat filmat de 20 mg conține lactoză 80,00 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

5 mg: Comprimate filmate de culoare albă, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, marcate cu "5" pe una dintre fețe.

10 mg: Comprimate filmate de culoare albă, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, marcate cu "10" pe una dintre fețe.

15 mg: Comprimate filmate de culoare albă, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, marcate cu "15" pe una dintre fețe.

20 mg: Comprimate filmate de culoare albă, rotunde, cu margini teșite.

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, inclusiv hipercolesterolemia familială - forma heterozigotă) sau dislipidemie mixtă (tip IIb), ca adjuvant al regimului alimentar la pacienții care nu răspund adecvat numai la regim alimentar și la alte metode de tratament non-farmacologice (cum sunt exercițiile fizice, scăderea în greutate).

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste cu hipercolesterolemie familială - forma homozigotă, ca tratament adjuvant al regimului alimentar și al altor metode de scădere a lipidemiei (de exemplu afereza LDL) sau în cazurile în care aceste tratamente nu sunt adecvate.

Prevenția evenimentelor cardiovasculare

Prevenția evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu risc major pentru un prim eveniment cardiovascular (vezi pct. 5.1), ca tratament adjuvant în controlul altor factori de risc.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Înainte de începerea tratamentului, pacientul trebuie să urmeze un regim hipocolesterolemiat standard care trebuie continuat și în timpul tratamentului. Doza trebuie adaptată pentru fiecare pacient, în funcție de obiectivul tratamentului și de răspunsul pacientului, respectând recomandările din ghidurile actuale de tratament.

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

Este posibil să nu fie disponibile toate concentrațiile Roswera.

Tratamentul hipercolesterolemiei

Doza inițială recomandată este de 5 sau 10 mg administrată oral, o dată pe zi, atât la pacienții care iau pentru prima dată statine, cât și la pacienții care trec de pe un tratament cu alt inhibitor de HMG CoA reductază. Alegerea dozei inițiale se face în funcție de nivelul individual al colesterolemiei și aprecierea riscului cardiovascular, precum și de riscul potențial al reacțiilor adverse (vezi mai jos).

Dacă este necesar, doza poate fi crescută după 4 săptămâni la 20 mg (vezi pct. 5.1).

Din cauza creșterii incidenței reacțiilor adverse la utilizarea dozei de 40 mg, comparativ cu dozele mai scăzute (vezi pct. 4.8), creșterea dozei de la 20 mg până la doza maximă de 40 mg trebuie luată în considerare numai la pacienții cu hipercolesterolemie severă și risc cardiovascular crescut (în particular la pacienții cu hipercolesterolemie familială), care nu ating valoarea stabilită ca obiectiv al tratamentului cu doza de 20 mg, aceștia urmând a fi monitorizați prin teste periodice (vezi pct. 4.4). La inițierea tratamentului cu doza de 40 mg este necesară monitorizare de specialitate.

Prevenția evenimentelor cardiovasculare

În studiul clinic care 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 de 6 până la 17 ani (stadiul Tanner < II-V)

Hipercolesterolemie familială heterozigotă

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

- La copiii cu vârsta de 6 ani până la 9 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, diapazonul uzual de doze este de 5-10 mg, oral, o dată pe zi. Siguranța și eficacitatea tratamentului cu doze mai mari de 10 mg nu au fost studiate la aceste grupe de populație.
- La copiii și adolescenții cu vârsta de 10 până la 17 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, diapazonul uzual de doze este de 5-20 mg, oral, o dată pe zi. Siguranța și eficacitatea tratamentului cu doze mai mari de 20 mg nu au fost studiate la aceste grupe de populație.

Creșterea dozelor trebuie efectuată în funcție de răspunsul la tratament și tolerabilitatea individuală a pacienților pediatrici, conform recomandărilor ghidurilor de tratament pediatric (vezi pct. 4.4). Înainte de inițierea tratamentului cu rosuvastatină, copiii și adolescenții trebuie să urmeze un regim alimentar standard de scădere a colesterolului; acest regim alimentar trebuie continuat pe toată perioada tratamentului cu rosuvastatină.

Hipercolesterolemie familială homozigotă

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

Se recomandă o doză inițială de 5 până la 10 mg o dată pe zi, în funcție de vârstă, greutate și utilizarea anterioară a statinelor. Titrarea la doza maximă de 20 mg o dată pe zi trebuie efectuată în funcție de

răspunsul individual și tolerabilitatea la copii și adolescenți, așa cum este recomandat de recomandările de tratament pediatric (vezi pct. 4.4).

Copiii și adolescenții trebuie să urmeze o dietă standard de scădere a colesterolului înainte de inițierea tratamentului cu rosuvastatină; această dietă trebuie continuată în timpul tratamentului cu rosuvastatină.

Există experiență limitată cu alte doze decât 20 mg la această populație.

Doza de 40 mg nu este potrivită pentru utilizare la copii și adolescenți.

Copii cu vârsta sub 6 ani

Siguranța și eficacitatea tratamentului la copiii cu vârsta sub 6 ani nu au fost studiate. Prin urmare, Roswera nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 6 ani.

Pacienții vârstnici

La pacienții cu vârsta >70 ani se recomandă o doză inițială de 5 mg (vezi pct. 4.4). Nu sunt necesare alte ajustări de doză în funcție de vârstă.

Pacienți cu insuficiență renală

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

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

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică scor Child-Pugh ≤ 7 nu s-a înregistrat o creștere a expunerii sistemice la rosuvastatină. Cu toate acestea, creșterea expunerii sistemice a fost observată la pacienții cu scoruri Child-Pugh de 8 și 9 (vezi pct. 5.2). La acești pacienți, trebuie avută în vedere evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.4). Nu există experiență clinică la pacienții cu scoruri Child-Pugh peste 9. Roswera 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 asiatică, se recomandă o doză inițială de 5 mg. Doza de 40 mg este contraindicată la acești pacienți.

Polimorfism genetic

Se știe că prezența anumitor tipuri de polimorfism genetic poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei (vezi pct. 5.2). La pacienții cu astfel de tipuri cunoscute de polimorfism, se recomandă administrarea unor doze mai mici de rosuvastatină.

Doze la pacienții cu factori de risc predispozanți la miopatie

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

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

Tratament concomitent

Rosuvastatina reprezintă substrat al unor proteine de transport (de exemplu, OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (incluzând rabdomioliză) este crescut în cazul administrării concomitente a rosuvastatinei cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică a rosuvastatinei, din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina și anumiți inhibitori ai proteazelor, inclusiv combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir și/sau tipranavir; vezi pct. 4.4 și 4.5). Atunci când este posibil, se recomandă luarea în considerație a unui tratament alternativ și, dacă este necesar, terapia cu rosuvastatină poate fi întreruptă. În situațiile în care administrarea

concomitentă a acestor medicamente și rosuvastatină nu poate fi evitată, trebuie evaluat raportul beneficiu/risc al tratamentului concomitent și ajustarea cu atenție a dozelor de rosuvastatină (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Roswera este contraindicată:

- la pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- la pacienții cu afecțiuni hepatice activă, incluzând creșterea inexplicabilă, persistentă, a transaminazelor plasmatice și orice creștere a transaminazelor plasmatice care depășește de 3 ori limita superioară a normalului (LSN)
- la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min)
- la pacienții cu miopatie
- la pacienții care primesc tratament concomitent cu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct. 4.5).
- la pacienții care primesc tratament concomitent cu ciclosporină
- în timpul sarcinii și alăptării și la femei aflate în perioada fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive corespunzătoare.

Doza de 40 mg este contraindicată la pacienții cu factori de risc de miopatie/rabdomioliză. Astfel de factori de risc sunt:

- insuficiența renală moderată (clearance-ul creatininei <60 ml/min)
- hipotiroidie
- antecedente personale sau familiale de afecțiuni ereditare musculare
- 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 o creștere a concentrației plasmatice a medicamentului
- pacienți de origine asiatică
- utilizare concomitentă de fibrați (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte renale

Proteinuria, evidențiată prin teste de tip "dipstick" și de cele mai multe ori de origine tubulară, a fost observată la pacienții tratați cu doze mai mari de rosuvastatină, în special 40 mg, și în cele mai multe cazuri a fost tranzitorie sau intermitentă. Nu s-a demonstrat că proteinuria ar fi un factor predictiv al unei boli renale acute sau progresive (vezi pct. 4.8). Incidența raportărilor de reacții adverse severe renale la utilizarea dozei de 40 mg, în perioada de după punerea pe piață a medicamentului, este mai mare. În cazul pacienților tratați cu doze de 40 mg, la efectuarea controlului de rutină trebuie avută în vedere și evaluarea funcției renale.

Efecte la nivelul musculaturii scheletice

La pacienții tratați cu rosuvastatină, au fost raportate efecte asupra mușchilor scheletici, ca mialgie, miopatie și, rareori, rabdomioliză în orice doză și în special la doze de peste 20 mg. În foarte rare cazuri, a fost raportată rabdomioliza la asocierea de ezetimib și inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Interacțiunea farmacodinamică nu poate fi exclusă (vezi pct. 4.5) și la utilizarea acestei asocieri, este necesară precauție. Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, incidența rabdomiolizei asociate cu utilizarea rosuvastatinei este mai mare la utilizarea dozei de 40 mg, în perioada de după punerea pe piață a medicamentului.

În câteva cazuri, s-a raportat că statinele induc de novo sau agravează miastenia gravis preexistentă sau miastenia oculară (vezi pct. 4.8). Roswera trebuie întrerupt în caz de agravare a simptomelor. Au fost raportate recidive când a fost (re)administrată aceeași statină sau o altă statină.

Determinarea creatinkinazei

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

Înainte de tratament

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, Roswera trebuie recomandată cu prudență la pacienții care prezintă factori predispozanți pentru miopatie/rabdomioliză. Acești factori includ:

- insuficiență renală
- hipotiroidie
- antecedente personale sau heredocolaterale de afecțiuni musculare ereditare
- antecedente de toxicitate musculară după administrarea altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei sau a fibraților
- consum exagerat de alcool etilic
- vârstă >70 ani
- situații în care poate apare o creștere a concentrațiilor plasmatice (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.2)
- administrarea concomitentă cu fibrați.

La asemenea pacienți, riscul tratamentului trebuie evaluat în contextul posibilului beneficiu clinic și se recomandă monitorizare clinică. Dacă nivelele CK sunt semnificativ crescute față de valorile bazale (>5 ori LSN) tratamentul nu trebuie inițiat.

În timpul tratamentului

Pacienților trebuie să li se recomande să raporteze imediat durerile musculare inexplicabile, hipotonia musculară sau crampele, mai ales dacă acestea se asociază cu stare de rău general sau febră. La acești pacienți trebuie determinate concentrațiile plasmatice ale CK. Tratamentul trebuie întrerupt dacă: concentrațiile plasmatice ale CK sunt mult crescute (>5 ori LSN) sau dacă simptomele musculare sunt severe și determină un disconfort zilnic (chiar și în cazul în care concentrațiile plasmatice ale CK sunt ≤ 5 ori LSN). Dacă simptomele se remit și concentrațiile plasmatice ale CK revin la normal, atunci trebuie avută în vedere reluarea tratamentului cu Roswera sau cu un alt inhibitor de HMG-CoA reductază, cu cea mai mică doză și sub o monitorizare atentă. Au fost raportate cazuri foarte rare de miopatie necrozantă prin mecanism imunitar (MNMI) în cursul sau după tratamentul cu statine, inclusiv rosuvastatină. MNMI este caracterizată clinic prin starea de slăbiciune a mușchilor proximali și creșterea concentrațiilor plasmatice ale CK, care persistă, chiar dacă tratamentul cu statine este întrerupt.

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

Roswera nu trebuie să fie administrat concomitent cu formulări sistemice ale acidului fusidic sau în termen de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic.

La pacienții la care utilizarea sistemică a acidului fusidic este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic.

La pacienții tratați cu această combinație au existat cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) (vezi pct 4.5). Dacă prezintă vreun simptom de slăbiciune musculară, durere sau sensibilitate musculară, pacientul trebuie să se adreseze imediat medicului.

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

În situații excepționale, în cazul în care este nevoie de administrare sistemică prelungită de acid fusidic, de exemplu pentru tratamentul infecțiilor severe, oportunitatea administrării concomitente de Roswera și acid fusidic trebuie luată în considerare numai în cazuri individuale și sub supraveghere medicală atentă.

Roswera nu trebuie utilizată la nici un pacient care prezintă o afecțiune acută, severă, sugestivă pentru miopatie sau cu predispoziție de a dezvolta insuficiență renală secundară rabdomiolizei (de exemplu sepsis, hipotensiune arterială, intervenție chirurgicală majoră, traumatisme, tulburări severe metabolice, endocrine și electrolitice; crize convulsive necontrolate).

Efecte hepatice

Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, Roswera trebuie utilizat cu prudență la pacienții care consumă cantități excesive de alcool etilic și/sau cu antecedente de boală hepatică.

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

La pacienții cu hipercolesterolemie secundară determinate de hipotiroidism sau sindrom nefrotic, afecțiunea de bază trebuie tratată înaintea începerii tratamentului cu Roswera.

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 proteaze

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

Pneumonie interstițială

La utilizarea unor statine, în special la utilizare îndelungată, au fost raportate cazuri excepțional de rare de pneumonie interstițială (vezi pct. 4.8). Simptomele descrise sunt dispnee, tuse neproductivă și deteriorarea stării generale (fatigabilitate, pierdere în greutate și hipertermie). Dacă se suspectează că un pacient dezvoltă o pneumonie interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Diabet zaharat

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

trigliceridemie, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați clinic și paraclinic în acord cu ghidurile naționale.

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

Copii și adolescenți

Evaluarea înălțimii, greutatei corporale, indexului masei corporale și a caracteristicilor sexuale secundare conform scalei Tanner la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 până la 17 ani în tratament cu rosuvastatină, este limitată la perioada de 2 ani. După un studiu de 2 ani, nu au fost observate efecte asupra creșterii, greutatei corporale, IMC sau maturizării sexuale (vezi pct. 5.1). Într-un studiu clinic la copii și adolescenți în tratament cu rosuvastatină timp de 52 săptămâni, creșterile CK peste LSNx 10 și simptomele musculare apărute după exerciții fizice sau activitate fizică crescută, au apărut mai frecvent, comparativ cu studiile clinice la adulți (vezi pct. 4.8).

Reacții adverse cutanate severe

În asociere cu rosuvastatina au fost raportate reacții adverse cutanate severe, inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SJS) și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. La momentul prescrierii, pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe și trebuie monitorizați îndeaproape. Dacă apar semne și simptome care sugerează această reacție, tratamentul cu Roswera trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Dacă pacientul a dezvoltat o reacție gravă, cum ar fi SJS sau DRESS la utilizarea Roswera, tratamentul cu Roswera nu trebuie reluat niciodată la acest pacient.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele medicamentelor administrate concomitent asupra rosuvastatinei

Inhibitori de proteine transportoare:

Rosuvastatina este un substrat al anumitor proteine de transport, incluzând transportorul hepatic de captare OATP1B1 și a transportorului hepatic de eflux BCRP. Administrarea concomitentă a rosuvastatinei împreună cu medicamente care inhibă activitatea proteinelor de transport poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei și la 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 ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) ale rosuvastatinei au fost în medie de 7 ori mai mari decât cele observate la voluntarii sănătoși (vezi tabelul 1).

Rosuvastatina este contraindicată la pacienții la care se administrează concomitent ciclosporină (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă nu a afectat concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei.

Inhibitori de protează:

Cu toate că nu se cunoaște exact mecanismul interacțiunii, utilizarea concomitentă a unui inhibitor de protează poate determina o creștere puternică a concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei (vezi tabelul 1). De exemplu, într-un studiu de farmacocinetică, administrarea concomitentă, la voluntari sănătoși, de rosuvastatină 10 mg și o combinație de doi inhibitori ai proteazelor (atazanavir 300 mg și ritonavir 100 mg), a fost asociată cu o creștere de aproximativ trei ori, respectiv șapte ori, a ASC și, respectiv, C_{max} a rosuvastatinei la starea de echilibru. Administrarea concomitentă de rosuvastatină și unele combinații de inhibitori ai proteazelor poate fi luată în considerare numai după ajustarea

atentă a dozelor de rosuvastatină, pe baza creșterii preconizate a expunerii la rosuvastatină (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5 Tabelul 1).

Gemfibrozil și alte medicamente hipolipemiente:

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

Pe baza datelor obținute din studiile privind interacțiunii specifice, nu sunt de așteptat interacțiuni farmacocinetice relevante în cazul administrării concomitente de fenofibrat, cu toate acestea este posibilă o interacțiune farmacodinamică.

Gemfibrozilul, fenofibratul, alți fibrați și doze hipolipemiente ($\geq 1\text{g/zi}$) de niacină (acid nicotinic) cresc riscul de miopatie atunci când sunt administrate concomitent cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei, probabil datorită faptului că aceștia pot produce miopatie și în monoterapie. Doza de 40 mg este contraindicată la utilizarea concomitentă a fibraților (vezi pct. 4.3 și 4.4). De asemenea, acești pacienți trebuie să utilizeze doza inițială de 5 mg.

Ezetimib:

Utilizarea concomitentă de rosuvastatină 10 mg și ezetimib 10 mg a determinat o creștere de 1,2 ori a ASC pentru rosuvastatină la pacienții cu hipercolesterolemie (Tabelul 1). Cu toate acestea, nu poate fi exclusă o interacțiune farmacodinamică, privitor la reacțiile adverse, între Roswera și ezetimib (vezi pct. 4.4).

Antiacide:

Administrarea simultană de rosuvastatină și o suspensie conținând un antiacid cu hidroxid de aluminiu și magneziu a determinat scăderea concentrației plasmatice a rosuvastatinei de aproximativ 50%. Acest efect a fost mai mic atunci când antiacidul a fost administrat la 2 ore după Roswera. Nu a fost studiată importanța clinică a acestei interacțiuni.

Eritromicină:

Administrarea simultană de rosuvastatină și eritromicină a dus la scăderea cu 20% a ASC și scăderea cu 30% a C_{max} a rosuvastatinei. Această interacțiune poate fi determinată de creșterea motilității intestinale de către eritromicină.

Enzimele citocromului P450:

Rezultatele din studiile *in vitro* și *in vivo* arată că rosuvastatina nu este nici inhibitor și nici inductor al izoenzimelor citocromului P450. În plus, rosuvastatina este un substrat slab pentru aceste enzime. Prin urmare, nu sunt așteptate interacțiuni medicamentoase determinate de metabolizarea mediată de citocromul P450. Nu s-au observat interacțiuni clinic semnificative nici între rosuvastatină și fluconazol (un inhibitor al CYP2C9 și CYP3A4) sau rosuvastatină și ketoconazol (un inhibitor al CYP2A6 și CYP3A4).

Interacțiuni care necesită ajustarea dozei de rosuvastatină (vezi și Tabelul 1):

Atunci când este necesară administrarea concomitentă de rosuvastatină și alte medicamente care determină creșterea cunoscută a concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei, dozele de rosuvastatină trebuie scăzute. În cazul în care creșterea așteptată a ASC este de aproximativ 2 ori sau mai mare, tratamentul trebuie inițiat cu doza zilnică unică de 5 mg rosuvastatină. Doza zilnică maximă de rosuvastatină trebuie redusă astfel încât expunerea la rosuvastatină să nu depășească pe cea determinată după administrarea de rosuvastatină 40 mg pe zi, în monoterapie; de exemplu, la administrarea concomitentă cu gemfibrozil, trebuie administrată o doză zilnică de 20 mg rosuvastatină (creștere de 1,9 ori a ASC) și de 10 mg rosuvastatină, în cazul administrării concomitente cu asocierea atazanavir/ritonavir (creștere de 3,1 ori a ASC).

Ticagrelor:

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

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

Tabel 1. Efectul administrării concomitente a unor medicamente asupra concentrațiilor plasmatice de rosuvastatină (ASC; în ordine descrescătoare a efectului) din studiile clinice publicate

Creșterea de 2 ori sau mai mult a ASC a rosuvastatinei		
Regimul de dozare pentru medicamentele care determină interacțiuni	Regimul de dozare pentru Rosuvastatină	Modificări ale ASC pentru rosuvastatină *
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) o dată pe zi 15 zile	10 mg doză unică	de 7,4 ori ↑
Ciclosporină 75 mg până la 200 mg de două ori pe zi, timp de 6 luni	10 mg o dată pe zi, timp de 10 zile	de 7,1 ori ↑
Darolutamid 600 mg de două ori pe zi	5 mg doză unică	de 5,2 ori ↑
Regorafenib 160 mg, o dată pe zi, timp de 14 zile	5 mg doză unică	de 3,8 ori ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi, timp de 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, timp de 14 zile	5 mg, doză unică	de 2,6 ori ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg o dată pe zi, timp de 11 zile	10 mg, doză unică	de 2,3 ori ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg o dată pe zi, timp de 7 zile	5 mg o dată pe zi timp 7 zile	de 2,2 ori ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, timp de 17 zile	20 mg o dată pe zi, timp de 7 zile	de 2,1 ori ↑
Clopidogrel 300 mg doză de încărcare, urmată de 75 mg la interval de 24 ore	20 mg, doză unică	de 2 ori ↑
Creșterea de mai puțin de 2 ori a ASC a rosuvastatinei		
Regimul de dozare pentru medicamentele care determină interacțiuni	Regimul de dozare pentru Rosuvastatină	Modificări ale ASC pentru rosuvastatină *
Gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile	80 mg, doză unică	de 1,9 ori ↑
Eltrombopag 75 mg o dată pe zi, timp de 5 zile	10 mg, doză unică	de 1,6 ori ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 7 zile	de 1,5 ori ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg de două ori pe zi, timp de 11 zile	10 mg, doză unică	de 1,4 ori ↑
Dronedaronă 400 mg de două ori pe zi	Nu este disponibilă	de 1,4 ori ↑
Itraconazol 200 mg o dată pe zi, timp de 5 zile	10 mg, doză unică	de 1,4 ori ↑**
Ezetimib 10 mg o dată pe zi, timp de 14 zile	10 mg, o dată pe zi, timp de 14 zile	de 1,2 ori ↑**
Scăderea a ASC a rosuvastatinei		

Regimul de dozare pentru medicamentele care determină interacțiuni	Regimul de dozare pentru Rosuvastatină	Modificări ale ASC pentru rosuvastatină *
Eritromicină 500 mg de patru ori pe zi, timp de 7 zile	80 mg, doză unică	20% □
Baicalină 50 mg de trei ori pe zi, timp de 14 zile	20 mg, doză unică	47% □

*Datele prezentate prin "de x ori" reprezintă un raport simplu între administrarea concomitentă și monoterapia cu rosuvastatină. Datele prezentate ca raport procentual %, reprezintă diferența procentuală % relativă la monoterapia cu rosuvastatină.

Creșterea este indicată prin "□", scăderea, prin "□",

*Câteva studii clinice au fost efectuate cu doze diferite de rosuvastatină, tabelul indică valoarea cea mai semnificativă

Următoarele produse medicamentoase/combinații nu au avut un efect semnificativ clinic asupra ASC al rosuvastatinei la administrarea concomitentă: Aleglitazar 0,3 mg timp de 7 zile; Fenofibrat 67 mg de trei 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; Rifampină 450 mg o dată pe zi 7 zile; Silimarina 140 mg de trei ori pe zi 5 zile.

Efectul rosuvastatinei asupra unor medicamente administrate concomitent.

Antagoniști de vitamină K:

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

Contraceptive orale/tratament de substituție hormonală (HRT-hormone replacement therapy)

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

Alte medicamente:

Digoxină

Pe baza datelor obținute din studiile de interacțiune specifică, nu sunt de așteptat interacțiuni clinic semnificative în cazul administrării concomitente de digoxină.

Acid fusidic

Riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză, poate fi crescut prin administrarea concomitentă de acid fusidic și statine.

Mecanismul acestei interacțiuni (farmacodinamic sau farmacocinetic, sau ambele) este încă necunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienții care au primit aceasta combinație. Dacă tratamentul cu acid fusidic este necesar, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic. Vezi și pct. 4.4

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți. Nu se cunoaște manifestarea interacțiunilor la copii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Roswera este contraindicat în sarcină și alăptare.

Sarcina

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive corespunzătoare.

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

Alăptarea

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

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

Nu s-au efectuat studii care să determine efectul administrării rosuvastatinei asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pe baza proprietăților sale farmacodinamice, este puțin probabil ca rosuvastatina să afecteze aceste abilități. La conducerea vehiculelor sau la folosirea utilajelor, trebuie avut în vedere că în timpul tratamentului pot să apară amețeli.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Pe baza datelor din studiile clinice și experiența vastă după punerea pe piață, următorul tabel prezintă profilul reacțiilor adverse pentru rosuvastatină. Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și sisteme de organe (SO).

Frecvențele reacțiilor adverse au fost clasificate în concordanță cu următoarea convenție: frecvente ($\geq 1/100$ la $1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ la $1/1,000$); foarte rare ($< 1/10,000$); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2. Reacțiile adverse pe baza datelor din studiile clinice și experiența de după punerea pe piață

Sisteme de organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie		
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate, inclusiv angioedem		
Tulburări endocrine	Diabet zaharat ¹				
Tulburări psihice					Depresie

Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Amețeli			Polineuropatie Pierdere memoriei	Neuropatie periferică Tulburări ale somnului (inclusiv insomnie și coșmaruri) Miastenia gravis
Tulburări oculare					Miastenia oculară
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale					Tuse Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Constipație Greață Durere abdominală		Pancreatită		Diaree
Tulburări hepatobiliare			Creșterea concentrațiilor transaminazelor hepatice	Icter Hepatită	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit Erupție cutanată tranzitorie Urticarie			Sindrom Stevens-Johnson Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie		Miopatie (inclusiv miozită) Rabdomioliză Sindrom asemanator lupusului Ruptură musculară	Artralgie	Miopatie necrozantă mediată imunitar Tulburări tendinoase, uneori complicate prin ruptură de tendon
Tulburări renale și ale căilor urinare				Hematurie	
Tulburări ale aparatului genital și sânului				Ginecomastie	

<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Astenie				Edeme
---	---------	--	--	--	-------

¹Frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemia à jeun de $\geq 5,6$ mmol/l, IMC >30 kg/m², trigliceridemie crescută, istoric de hipertensiune arterială).

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Efecte renale: Proteinuria, evidențiată prin teste de tip "dipstick" și de cele mai multe ori de origine tubulară, a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină. Modificări ale proteinelor urinare de la "absente" sau "urme", la "++" sau mai mult, au fost observate la mai puțin de 1% din pacienți, după o perioadă de tratament cu 10 mg și 20 mg, și la aproximativ 3% din pacienții tratați cu 40 mg. O creștere minoră a modificărilor de la "absente" sau "urme" la "+" s-a observat la doze de 20 mg. În majoritatea cazurilor, proteinuria a scăzut sau a dispărut spontan în timpul tratamentului și nu s-a demonstrat a fi un factor predictiv de afecțiune renală acută sau progresivă.

La pacienții tratați cu rosuvastatină a fost remarcată hematurie, datele din studiile clinice au evidențiat că apariția acesteia este rară.

Tulburări musculo-scheletice: ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, la pacienții tratați cu rosuvastatină la toate dozele, dar mai frecvent la doze >20 mg, au fost raportate efecte asupra musculaturii scheletice, cum sunt mialgia necomplicată, miopatia (inclusiv miozită), și, rareori, rabdomioliza care, ocazional, a fost asociată cu afectarea funcției renale.

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

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

La utilizarea unor statine au fost descrise următoarele reacții adverse:

- Disfuncții sexuale
- Cazuri excepționale de pneumonie interstițială, mai ales în cazul unui tratament îndelungat (vezi pct. 4.4).

Incidența cazurilor de rabdomioliză, reacții adverse renale severe și reacții adverse hepatice (reprezentate mai ales de creșterea transaminazelor hepatice) este mai mare la doza de 40 mg.

Copii și adolescenți

Creșterea creatinkinazei >10 ori LSN și simptomele musculare după efort fizic sau creșterea activității fizice au fost observate mai frecvent într-un studiu clinic de 52 săptămâni, în care s-au făcut comparații între copii și adulți (vezi pct. 4.4). Din alt punct de vedere, profilul siguranței rosuvastatinei a fost similar la copii și adolescenți, comparativ cu adulții.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau prin e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md

4.9 Supradozaj

Nu există tratament specific în caz de supradozaj. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și trebuie instituite măsurile de susținere adecvate. Se recomandă monitorizarea funcției hepatice și a concentrațiilor plasmatice de CK. Este puțin probabil ca hemodializa să aducă vreun beneficiu.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hipocolesterolemizante și hipotrigliceridemizante; inhibitori ai HMG-CoA reductazei, codul ATC: C10AA07.

Mecanism de acțiune

Rosuvastatina este un inhibitor selectiv și competitiv al HMG-CoA reductazei, enzima cheie în procesul de transformare a 3-hidroxil-3-metilglutaril coenzima A la mevalonat, un precursor al colesterolului. Locul principal de acțiune al rosuvastatinei este ficatul, organul țintă pentru scăderea colesterolului.

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

Efecte farmacodinamice

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

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

Doză	N	LDL-C	C-Total	HDL-C	TG	NonHDL-C	Apo-B	Apo-A 1
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

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

Eficacitate și siguranță clinică

Rosuvastatina este eficientă la adulții cu hipercolesterolemie, cu și fără hipertrigliceridemie, indiferent de rasă, sex sau vârstă și la anumite populații cum sunt diabeticii, sau pacienții cu hipercolesterolemie familială.

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

Într-un studiu mare care a inclus 435 pacienți cu hipercolesterolemie familială - forma heterozigotă au fost tratați cu rosuvastatină în doze între 20 mg și 80 mg cu proiect de tatonare a dozelor. Toate dozele s-au demonstrat a avea efecte favorabile asupra parametrilor lipidici și asupra valorilor țintă terapeutice. După creșterea treptată până la o doză zilnică de 40 mg (la 12 săptămâni de tratament), concentrația LDL-C s-a redus cu 53%. 33% din pacienți au atins valorile recomandate pentru LDL-C de către EAS (<3 mmol/l).

Într-un studiu deschis, cu proiect de tatonare a dozelor, 42 (inclusiv 8 pacienți pediatrici) pacienți cu hipercolesterolemie familială - forma homozigotă au fost evaluați privind răspunsul lor la tratamentul cu doze de 20-40 mg rosuvastatină. În toată populația, scăderea medie a valorilor LDL-C a fost de 22%.

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

Într-un studiu clinic multi-centric, dublu-orb, controlat cu placebo (METEOR) la 984 pacienți cu vârsta cuprinsă între 45 și 70 ani, cu risc scăzut de boală coronariană (definit ca risc Framingham <10% pe o perioadă de 10 ani), cu valori medii ale LDL-colesterolului de 4,0 mmol/l (154.5 mg/dl), dar cu ateroscleroză subclinică (detectată prin testul CIMT - Carotid Intima Media Thickness) au fost repartizați randomizat la tratament cu rosuvastatină 40 mg o dată pe zi sau placebo, timp de 2 ani. Rosuvastatina a încetinit semnificativ rata de evoluție a grosimii intimei arterei carotidiene (CIMT) comparativ cu placebo cu -0,0145 mm/an [ÎI 95% -0.0196, -0.0093; $p<0,0001$]. Modificarea față de valorile bazale a fost de -0,0014 mm/an (-0.12%/an (fără semnificație statistică)) pentru rosuvastatină, comparativ cu evoluția de +0,0131 mm/an (1,12%/an ($p<0,0001$)) pentru cei din grupul placebo. Nu a fost încă demonstrată relația directă între scăderea CIMT și reducerea riscului evenimentelor cardiovasculare. Grupele de populație studiate în METEOR prezintă risc scăzut pentru boală coronariană și nu reprezintă populația țintă pentru doza de rosuvastatină de 40 mg. Această doză trebuie prescrisă numai la pacienții cu hipercolesterolemie severă și risc cardiovascular înalt (vezi pct. 4.2).

Pentru justificarea utilizării statinelor în prevenția primară, a fost efectuat un studiu de evaluare intervențională cu rosuvastatină (JUPITER), asupra efectelor rosuvastatinei asupra incidenței evenimentelor majore cardiovasculare aterosclerotice la 17802 bărbați (≥ 50 ani) și femei (≥ 60 ani).

Participanții la studiu au fost repartizați randomizat la tratament cu placebo ($n=8901$) sau rosuvastatină 20 mg o dată pe zi ($n=8901$) și au fost urmăriți, în medie, timp de 2 ani.

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

Într-o analiză post-hoc a unor sub-grupe de pacienți cu risc crescut cu scor de risc Framingham de bază de $>20\%$ (1558 subiecți), s-a observat o reducere semnificativă a obiectivului combinat de mortalitate cardiovasculară, accident vascular cerebral și infarct de miocard ($p=0,028$) la tratamentul cu rosuvastatină versus placebo. Reducerea absolută a ratei riscului de eveniment per 1000 pacienți-ani a fost de 8,8. În cadrul acestui grup de risc înalt, mortalitatea totală a rămas nemodificată ($p=0,193$). Într-o analiză post-hoc a unor sub-grupe de pacienți cu risc crescut (9302 subiecți) cu un scor de risc de bază de $\geq 5\%$ (extrapolat pentru a include subiecți cu vârsta de peste 65 ani), s-a observat o reducere semnificativă a obiectivului combinat final de mortalitate cardiovasculară, accident vascular cerebral și infarct de miocard ($p=0,0003$) la grupul tratat cu rosuvastatină, față de cel tratat cu placebo. Reducerea absolută a ratei riscului de eveniment per 1000 pacienți-ani a fost de 5,1. În cadrul acestui grup de risc înalt, mortalitatea totală a rămas nemodificată ($p=0,076$).

În studiul JUPITER, 6,6% dintre pacienții tratați cu rosuvastatină și 6,2% dintre subiecții tratați cu placebo au întrerupt studiul din cauza unui eveniment advers. Cele mai frecvente evenimente adverse care au determinat întreruperea tratamentului au fost: mialgie (0,3% la rosuvastatină, 0,2% la placebo), durere abdominală (0,03% la rosuvastatină, 0,02% la placebo) și erupție cutanată tranzitorie (0,02% la rosuvastatină, 0,03% la placebo). Cele mai frecvente reacții adverse cu proporție mai mare sau egală cu grupul placebo au fost: infecție urinară (8,7% la rosuvastatină, 8,6% la placebo), nazofaringită (7,6% la rosuvastatină, 7,2% la placebo), durere dorsală (7,6% la rosuvastatină, 6,9% la placebo) și mialgie (7,6% la rosuvastatină, 6,6% la placebo).

Copii și adolescenți

Într-un studiu dublu-orb, randomizat, multi-centric, controlat cu placebo, de 12 săptămâni (n=176,97 de sex masculin și 79 de sex feminin) urmat de o fază deschisă de încă 40 săptămâni (n=173,96 de sex masculin și 77 de sex feminin), au participat pacienți cu vârsta de 10 până la 17 ani (în stadiu Tanner II-V, iar fetele la cel puțin 1 an după menarhă) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, la care s-a administrat rosuvastatină 5, 10 sau 20 mg pe zi sau placebo, timp de 12 săptămâni, după care la toți s-a administrat rosuvastatină o dată pe zi, timp de 40 săptămâni. La intrarea în studiu, aproximativ 30% dintre pacienți aveau vârsta între 10–13 ani și aproximativ 17%, 18%, 40%, și 25% au fost în stadii Tanner II, III, IV, și V.

Concentrația LDL-colesterolului a fost redusă cu 38,3%, 44,6% și 50,0% în urma tratamentului cu rosuvastatină în doză de 5, 10 și, respectiv, 20 mg, comparativ cu 0,7% pentru cei din grupul placebo. La sfârșitul celor 40 săptămâni de fază deschisă, cu creșterea dozei de până la maxim 20 mg o dată pe zi, 70 din cei 173 pacienți (40,5%) au atins nivelul țintă al concentrației LDL-colesterolului de sub 2,8 mmol/l.

După cele 52 săptămâni de tratament ale studiului, nu au fost observate efecte asupra creșterii, greutatei corporale, indexului masei corporale sau a maturizării sexuale (vezi pct. 4.4). Acest studiu (n=176) nu a fost conceput pentru comparații ale reacțiilor adverse rare.

Rosuvastatina a fost studiată, de asemenea, într-un studiu deschis, de determinare a dozelor, cu durata de 2 ani, la 198 de copii cu hipercolesterolemie familială heterozigotă și vârsta cuprinsă între 6 ani și 17 ani (88 de sex masculin și 110 de sex feminin, stadii Tanner < II-V). Doza inițială pentru toți pacienții a fost de 5 mg rosuvastatină, o dată pe zi. La pacienții cu vârsta de 6 ani până la 9 ani (n = 64), doza a fost crescută până la doza maximă de 10 mg o dată pe zi, iar la pacienții cu vârsta cuprinsă între 10 ani și 17 ani (n = 134), până la doza maximă de 20 mg o dată pe zi.

După 24 luni de tratament cu rosuvastatină, reducerea procentuală medie a lipidemiei față de valoarea inițială a LDL-C a fost de -43% (valoare de referință: 236 mg/dl, luna 24: 133 mg/dl). Pentru fiecare grupă de vârstă, reducerea procentuală medie a lipidemiei față de valoarea inițială a LDL-C a fost -43% (valoare de referință: 234 mg/dl, luna 24: 124 mg/dl), -45% (valoare de referință: 234 mg/dl, 124 mg/dl), și -35% (valoare de referință: 241 mg / dl, Luna 24: 153 mg / dl), la grupele de vârstă 6 ani până la <10 ani, 10 ani până la <14 ani, și, respectiv, 14 ani până la <18 ani.

Dozele de rosuvastatină de 5 mg, 10 mg și 20 mg au determinat, de asemenea, modificări medii semnificative statistic comparativ cu valorile de referință pentru următorii parametri secundari ai lipidelor și lipoproteinelor: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C / HDL-C, TC / HDL -C, TG / HDL-C, non HDL C / HDL-C, ApoB, ApoB / ApoA-1. Aceste modificări au fost fiecare în direcția ameliorării răspunsului lipidemiei și s-au menținut peste 2 ani.

După 24 luni de tratament, nu au fost observate efecte asupra creșterii, greutatei corporale, indexului masei corporale sau a maturizării sexuale (vezi pct 4.4).

Rosuvastatina a fost studiată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat placebo, multicentric, încrucișat, cu 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo la 14 copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani) cu hipercolesterolemie familială homozigotă.

Studiul a inclus o fază dietetică activă de 4 săptămâni, timp în care pacienții au fost tratați cu rosuvastatină 10 mg, o fază încrucișată care a constat într-o perioadă de tratament de 6 săptămâni cu rosuvastatină 20 mg precedată sau urmată de o perioadă de tratament placebo de 6 săptămâni și o fază de întreținere de 12 săptămâni în timpul căreia toți pacienții au fost tratați cu rosuvastatină 20

mg. Pacienții care au intrat în studiu cu ezetimib sau terapie cu afereză au continuat tratamentul pe tot parcursul studiului.

O reducere semnificativă statistic ($p = 0,005$) a LDL-C (22,3%, 85,4 mg / dL sau 2,2 mmol / L) a fost observată după 6 săptămâni de tratament cu rosuvastatină 20 mg comparativ cu placebo. Au fost observate reduceri semnificative statistic în C-total (20,1%, $p = 0,003$), nonHDL-C (22,9%, $p = 0,003$) și ApoB (17,1%, $p = 0,024$). Reduceri au fost observate și în TG, LDL-C / HDL-C, Total-C / HDL-C, nonHDL-C / HDL-C și ApoB / ApoA-1 după 6 săptămâni de tratament cu rosuvastatină 20 mg comparativ cu placebo. Reducerea LDL-C după 6 săptămâni de tratament cu rosuvastatină 20 mg după 6 săptămâni de tratament cu placebo a fost menținută pe parcursul a 12 săptămâni de tratament continuu.

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

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

La cei 7 copii și adolescenți evaluabili (cu vârste cuprinse între 8 și 17 ani) din studiul clinic deschis de titrare forțată cu hipercolesterolemie familială homozigotă (vezi mai sus), reducerea procentuală a LDL-C (21,0%), a C total (19,2 %) și non-HDL-C (21,0%) din momentul inițial după 6 săptămâni de tratament cu rosuvastatină 20 mg au fost în concordanță cu cele observate în studiul menționat anterior la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială homozigotă.

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rosvera la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru tratamentul hipercolesterolemiei familiale homozigote, dislipidemie primare mixte și prevenirea evenimentelor cardiovasculare (vezi pct 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime de rosuvastatină se ating după 5 ore de la administrarea orală.

Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 20%.

Distribuție

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

Metabolizare

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

Eliminare

Aproximativ 90% din doza de rosuvastatină se excretă nemodificată în materiile fecale (constând în substanță activă absorbită și neabsorbită), iar restul este excretată prin urină. Aproximativ 5% este excretată nemodificat prin urină. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 19 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu crește la administrarea unor doze mai mari. Media geometrică a clearance-ului plasmatic este de aproximativ 50 litri/oră (coeficient de variație 21,7%). Ca și în cazul altor inhibitori de HMG-CoA reductază, captarea hepatică a rosuvastatinei implică transportorul membranelor OATP-C. Acest sistem de transport este important pentru eliminarea hepatică a rosuvastatinei.

Liniaritate/Non-liniaritate

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

Grupe speciale de populație

Vârstă și sex

Nu s-a constatat nici o modificare semnificativă clinic, legată de vârstă sau de sex, în ceea ce privește farmacocinetica rosuvastatinei la adulți.

Expunerea la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă pare să fie similară sau mai mică decât la pacienții adulți cu dislipidemie (vezi „Populația pediatrică” de mai jos).

Rasă

Studii de farmacocinetică au arătat o creștere de aproximativ 2 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} la pacienții asiatici (Japonia, China, Filipine, Vietnam și Coreea) comparativ cu pacienții de rasă albă; populațiile asiatice-indiene prezintă o creștere de aproximativ 1,3 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} . O analiză populațională de farmacocinetică la pacienții de rasă albă și neagră nu a arătat diferențe clinic relevante ale parametrilor farmacocinetici.

Insuficiență renală

Într-un studiu efectuat la pacienți în diferite grade ale insuficienței renale, insuficiența renală ușoară până la moderată nu influențează concentrația plasmatică a rosuvastatinei sau a metabolitului său N-desmetil. Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul la creatinină < 30 ml/min) au prezentat o concentrație plasmatică de rosuvastatină de 3 ori mai mare și o concentrație plasmatică a metabolitului N-desmetil de 9 ori mai mare, comparativ cu voluntarii sănătoși. Concentrațiile plasmatice ale rosuvastatinei, la starea de echilibru, la pacienții care efectuează hemodializă au fost cu aproximativ 50% mai mari comparativ cu voluntarii sănătoși.

Insuficiență hepatică

Într-un studiu efectuat la pacienți cu diferite grade de afectare hepatică, nu s-a evidențiat creșterea expunerii la rosuvastatină la pacienții cu un scor Child-Pugh de 7 sau mai mic. Cu toate acestea, 2 pacienți cu scoruri Child-Pugh de 8 și 9 au prezentat o creștere a expunerii sistemice la rosuvastatină de cel puțin de 2 ori mai mare comparativ cu pacienții care prezentau scoruri Child-Pugh mai mici. Nu au fost studiați pacienți cu scoruri Child-Pugh mai mari de 9.

Polimorfisme genetice

Plasarea inhibitorilor de HMG-CoA reductază, inclusiv rosuvastatina, include proteinele de transport OATP1B1 și BCRP. La pacienții cu polimorfisme genetice SLCO1B1, (OATP1B1) și / sau ABCG2 (BCRP), există un risc crescut de expunere la rosuvastatină.

Polimorfismele individuale SLCO1B1 c.521CC și ABCG2 c.421AA sunt asociate cu o expunere mai mare la rosuvastatina (ASC), comparativ cu genotipurile SLCO1B1 c.521TT sau ABCG2 c.421CC. Această genotipare specifică nu este stabilită în practica clinică, dar pentru pacienții care se știe de a avea aceste tipuri de polimorfisme, se recomandă o doză zilnică mai mică de rosuvastatină

Copii și adolescenți

Două studii farmacocinetice cu rosuvastatină (administrată sub formă de comprimate), la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, în vârstă de 10 ani până la 17 ani sau 6 ani până la 17 ani (în total, 214 pacienți), au demonstrat că nivelul concentrației plasmatice la copii și adolescenți este comparabil sau mai mic decât la pacienții adulți. Expunerea la rosuvastatina a fost previzibilă în ceea ce privește doza și timpul, pentru o perioadă de 2 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice din studiile convenționale de siguranță farmacologică, de toxicitate după doze repetate, de genotoxicitate și potențial carcinogen nu au arătat niciun risc deosebit pentru om.

Nu au fost evaluate testele specifice asupra hERG. Reacțiile adverse care nu au apărut în studiile clinice, însă au fost prezente la animale la administrarea unor doze similare celor recomandate au fost următoarele: în studiile de toxicitate la doze repetate, s-au produs modificări histopatologice hepatice probabil datorate acțiunii farmacologice a rosuvastatinei, la șoarece, șobolan și, în mai mică măsură, la nivelul veziculei biliare la câini, dar nu și la maimuțe. În plus, la maimuțe și câini, la doze crescute,

a fost observată toxicitate testiculară. Într-un studiu efectuat la șobolan, pre- și postnatal, toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost evidentă, ținând cont de dimensiunile, greutatea feților și supraviețuirea puilor reduse. Aceste efecte au fost observate la doze toxice pentru mame la o expunere sistemică de câteva ori mai mare decât nivelul terapeutic de expunere sistemică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film

Lactoză monohidrat

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 6000

Copolimer bazic de metacrilat de butil

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din OPA-Al-PVC/Al, cutie cu 30 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

28657

28654

28655

28656

9. DATA AUTORIZĂRII

01.11.2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>