RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rosuvastatina Teva 5, 10, 20, 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5, 10, 20 o 40 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio).

Eccipienti con effetto noto:
Ogni compressa rivestita con film da 5 mg contiene 48 mg di lattosio.
Ogni compressa rivestita con film da 10 mg contiene 95 mg di lattosio.
Ogni compressa rivestita con film da 20 mg contiene 190 mg di lattosio.
Ogni compressa rivestita con film da 40 mg contiene 171 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Rosuvastatina Teva 5 mg compresse rivestite con film: compressa rotonda, biconvessa, di colore giallo, diametro: 5,5 mm.
Rosuvastatina Teva 10 mg compresse rivestite con film: compressa rotonda, biconvessa, di colore rosa, con una linea di incisione su un lato, diametro: 7 mm.
Rosuvastatina Teva 20 mg compresse rivestite con film: compressa rotonda, biconvessa, di colore rosa, con una linea di incisione su un lato, diametro: 9 mm.
Rosuvastatina Teva 40 mg compresse rivestite con film: compressa ovale, biconvessa, di colore rosa, con una linea di incisione su un lato, dimensioni: 11,5 x 7 mm.

Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipercolesterolemia
Adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 6 anni con ipercolesterolemia primaria (tipo IIa, inclusa l'ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote) o dislipidemia mista (tipo IIb) in aggiunta alla dieta quando la risposta a quest'ultima e ad altri trattamenti non farmacologici (es. esercizio fisico, riduzione ponderale) risulta essere inadeguata.

Ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote, in aggiunta alla dieta e ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio LDL aferesi) o quando tali trattamenti non risultano appropriati.

Prevenzione degli eventi cardiovascolari

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti ritenuti ad alto rischio di insorgenza di un primo evento cardiovascolare (vedere paragrafo 5.1), come terapia aggiuntiva alla correzione di altri fattori di rischio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare il trattamento, il paziente deve essere sottoposto ad una dieta ipocolesterolemica standard, che deve essere mantenuta anche durante il trattamento. La dose deve essere scelta tenendo conto degli obiettivi della terapia e della risposta del paziente, utilizzando le linee guida terapeutiche attualmente in uso.

Rosuvastatina Teva 5, 10, 20, 40 mg compresse rivestite con film può essere somministrato in qualsiasi momento della giornata, con o senza cibo.

Trattamento dell'ipercolesterolemia

La dose iniziale raccomandata è di 5 o 10 mg una volta al giorno per via orale, sia per i pazienti non precedentemente trattati con statine, sia per quelli precedentemente trattati con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. La scelta della dose iniziale deve tenere in considerazione il livello individuale di colesterolo e il rischio cardiovascolare futuro, cosi come il rischio di potenziali reazioni avverse (vedi sotto). Se necessario, un aggiustamento al dosaggio superiore può essere effettuato dopo 4 settimane (vedere paragrafo 5.1).
Alla luce dell'aumento delle segnalazioni di reazioni avverse con la dose da 40 mg rispetto alle dosi più basse (vedere paragrafo 4.8), il passaggio al dosaggio massimo di 40 mg deve essere considerato solo in pazienti con ipercolesterolemia grave ad alto rischio cardiovascolare (in particolare quelli con ipercolesterolemia familiare) che con la dose di 20 mg non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici stabiliti e sui quali si effettueranno periodici controlli di monitoraggio (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda la supervisione di uno specialista in caso di somministrazione della dose da 40 mg.

Prevenzione degli eventi cardiovascolari

Nello studio sulla riduzione del rischio di eventi cardiovascolari, la dose utilizzata è stata di 20 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

L'uso pediatrico deve essere seguito esclusivamente da specialisti.

Bambini e adolescenti di età compresa tra i 6 e i 17 anni (stadio di Tanner <II-V)
Nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, la dose iniziale abituale è 5 mg al giorno.

- Nei bambini di età compresa tra i 6 e i 9 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote, l'intervallo posologico abituale è di 5-10 mg una volta al giorno. La sicurezza e l'efficacia di dosi maggiori di 10 mg non sono state studiate in questa popolazione.
- Nei bambini di età compresa tra i 10 e i 17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote, l'intervallo posologico abituale è di 5-20 mg una volta al giorno per via orale. La sicurezza e l'efficacia di dosi maggiori di 20 mg non sono state studiate in questa popolazione.

La titolazione deve essere eseguita secondo la risposta individuale e la tollerabilità nei pazienti pediatrici, secondo le raccomandazioni per il trattamento pediatrico (vedere paragrafo 4.4). I bambini e gli adolescenti devono essere posti in regime di dieta ipocolesterolemica standard prima di iniziare il trattamento con rosuvastatina, e la dieta deve essere continuata durante il trattamento.

L'esperienza nei bambini con ipercolesterolemia familiare omozigote è limitata ad un piccolo numero di bambini di età compresa tra gli 8 e i 17 anni.

La compressa da 40 mg non è adatta all'uso nei pazienti pediatrici.

<u>Bambini di età inferiore a 6 anni</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La sicurezza e l'efficacia dell'uso nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state studiate. Pertanto, rosuvastatina non è raccomandata per l'uso nei bambini di età inferiore a 6 anni.

Uso nei pazienti anziani
Nei pazienti con età superiore ai 70 anni, la dose iniziale raccomandata è di 5 mg (vedere paragrafo 4.4). Non sono necessari altri aggiustamenti posologici in funzione dell'età.

Dosaggio in pazienti con compromissione renale
Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con danno renale lieve o moderato. Nei pazienti con danno renale moderato (clearance della creatinina < 60 ml/min), la dose iniziale raccomandata è di 5 mg. La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti con danno renale moderato. L'uso di rosuvastatina in pazienti con danno renale grave è controindicato a tutte le dosi (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 5.2).

Dosaggio in pazienti con compromissione epatica
In soggetti con punteggio Child-Pugh di 7 o inferiore non è stata osservata un'aumentata esposizione sistemica alla rosuvastatina, riscontrata invece nei soggetti con punteggio Child-Pugh di 8 e 9 (vedere paragrafo 5.2). In questi pazienti deve essere considerata una valutazione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4). Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child-Pugh > 9. Rosuvastatina è controindicato nei pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

Etnia
Un'aumentata esposizione sistemica è stata osservata nei soggetti asiatici (vedere paragrafo 4.3, paragrafo 4.4 e paragrafo 5.2). Nei pazienti di origine asiatica la dose iniziale raccomandata è di 5 mg. La dose da 40 mg è controindicata in questi pazienti.

Polimorfismi genetici
È noto che tipi specifici di polimorfismi genetici possono comportare un aumento dell'esposizione alla rosuvastatina (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda la somministrazione di una dose giornaliera più bassa di rosuvastatina ai pazienti che presentano questi tipi particolari di polimorfismo.

Dosaggio nei pazienti con fattori predisponenti alla miopatia
La dose iniziale raccomandata per i pazienti con fattori predisponenti alla miopatia è di 5 mg (vedere paragrafo 4.4). La dose da 40 mg è controindicata in alcuni di questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Terapia concomitante
Rosuvastatina è un substrato di varie proteine di trasporto (ad es. OATP1B1 e BCRP). Il rischio di miopatia (inclusa la rabdomiolisi) è maggiore quando rosuvastatina è somministrata in concomitanza con alcuni medicinali che possono aumentare la concentrazione di rosuvastatina nel plasma a causa delle interazioni con queste proteine di trasporto (ad es. ciclosporina e certi inibitori delle proteasi, comprese le associazioni di ritonavir con atazanavir, lopinavir e/o tipranavir, vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Se possibile, è opportuno prendere in considerazione il trattamento con medicinali alternativi e, se necessario, una sospensione temporanea del trattamento con rosuvastatina. In situazioni in cui la co-somministrazione di questi medicinali con rosuvastatina è inevitabile, è necessario prendere attentamente in considerazione il beneficio e il rischio del trattamento concomitante e gli aggiustamenti del dosaggio di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Rosuvastatina è controindicata:
- in pazienti con ipersensibilità alla rosuvastatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- in pazienti con malattia epatica in fase attiva, inclusi inspiegabili, persistenti aumenti dei livelli delle transaminasi sieriche e qualsiasi aumento delle transaminasi sieriche oltre 3 volte il limite superiore di normalità (ULN);
- in pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min);
- in pazienti con miopatia;
- in pazienti trattati contemporaneamente con ciclosporina;
- durante la gravidanza e l'allattamento e nelle donne in età fertile che non usano idonee misure contraccettive.

La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti con fattori predisponenti alla miopatia/rabdomiolisi. Questi fattori includono:

- danno renale moderato (clearance della creatinina <60 ml/min);
- ipotiroidismo;
- storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie;
- storia pregressa di tossicità muscolare con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi o fibrati;
- abuso di alcool;
- condizioni che possono determinare un aumento dei livelli plasmatici del farmaco;
- pazienti asiatici;
- uso concomitante di fibrati;

(vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti a carico del rene

In pazienti trattati con alte dosi di rosuvastatina, in particolare con 40 mg, è stata osservata proteinuria, per lo più di origine tubulare, rilevata con il dipstick test e che nella maggior parte dei casi è stata transitoria e intermittente. La proteinuria non è risultata predittiva di danno renale acuto o progressivo (vedere paragrafo 4.8). Nella fase post-marketing, la frequenza degli eventi renali gravi è più elevata con la dose da 40 mg. Nei pazienti trattati con una dose di 40 mg deve essere presa in considerazione, durante i controlli di routine, la valutazione della funzionalità renale.

Effetti a carico della muscolatura scheletrica

Nei pazienti trattati con rosuvastatina, a tutte le dosi ed in particolare alle dosi maggiori di 20 mg, sono stati riportati effetti a carico della muscolatura scheletrica, es. mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiolisi. Sono stati riportati casi molto rari di rabdomiolisi con l'uso di ezetimibe in associazione con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. Non si può escludere un'interazione farmacodinamica (vedere paragrafo 4.5) e si raccomanda cautela nell'uso di questa associazione.

Come per altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, nella fase post-marketing, la frequenza di rabdomiolisi associata alla rosuvastatina è più elevata con la dose da 40 mg.

Dosaggio della creatinchinasi

Il dosaggio della creatinchinasi (CK) non deve essere effettuato dopo intensa attività fisica o in presenza di una possibile altra causa di aumento della CK che possa confondere l'interpretazione del risultato. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (> 5xULN), deve essere effettuato un test di conferma entro 5-7 giorni. Se tale test conferma un valore basale di CK> 5xULN, il trattamento non deve essere iniziato.

Prima del trattamento

Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, rosuvastatina deve essere prescritta con cautela in pazienti con fattori predisponenti alla miopatia/rabdomiolisi. Tali fattori includono:

- danno renale;
- ipotiroidismo;
- storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie;
- storia pregressa di tossicità muscolare con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi o fibrati;
- abuso di alcool;

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

- età > 70 anni;
- casi in cui si può verificare un aumento dei livelli plasmatici (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.2);
- uso concomitante di fibrati.

In questi pazienti il rischio correlato al trattamento deve essere considerato in rapporto al possibile beneficio ed è raccomandato il monitoraggio clinico. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (>5xULN), il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento
Si deve chiedere ai pazienti di comunicare immediatamente la comparsa di dolore muscolare, debolezza o crampi inspiegabili, in particolar modo se associati a malessere o febbre. In questi pazienti devono essere misurati i livelli di CK.
Il trattamento deve essere interrotto in caso di aumenti rilevanti di CK (> 5xULN), o se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani (anche se i livelli di CK sono ≤ 5xULN). La ripresa della terapia con rosuvastatina o con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi deve essere riconsiderata se i sintomi scompaiono e i livelli di CK tornano alla normalità, utilizzando la dose più bassa e sotto stretto controllo medico. Nei pazienti asintomatici non è giustificato il monitoraggio di routine dei livelli di CK. Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con statine, compresa la rosuvastatina. L'IMNM è caratterizzata clinicamente da debolezza dei muscoli prossimali ed elevati livelli sierici di creatinchinasi, che persistono malgrado l'interruzione del trattamento con statine.

La somministrazione contemporanea di rosuvastatina ed altri farmaci in un piccolo numero di pazienti trattati negli studi clinici, non ha evidenziato un aumento degli effetti a carico della muscolatura scheletrica. Tuttavia, nei pazienti sottoposti a terapia con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi somministrati insieme a derivati dell'acido fibrico, compreso gemfibrozil, ciclosporina, acido nicotinico, antifungini azolici, inibitori delle proteasi e antibiotici macrolidi, si è registrato un aumento dell'incidenza di miosite e di miopatia. Gemfibrozil aumenta il rischio di miopatia quando viene somministrato in concomitanza con alcuni inibitori della HMG-CoA reduttasi. Pertanto, l'assocazione di rosuvastatina e gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio, in termini di ulteriori modifiche dei livelli lipidici, ottenibile con l'uso combinato di rosuvastatina con fibrati o niacina deve essere attentamente valutato in relazione ai potenziali rischi che tali associazioni comportano. L'uso concomitante della dose da 40 mg con fibrati è controindicato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Rosuvastatina non deve essere somministrata a pazienti che manifestino una condizione acuta, grave che possa essere indicativa di miopatia o predisporre allo sviluppo di insufficienza renale secondaria a rabdomiolisi (per esempio sepsi, ipotensione, interventi chirurgici maggiori, traumi, gravi disturbi metabolici, endocrini ed elettrolitici o convulsioni non controllate).

<u>Effetti a carico del fegato</u>
Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, rosuvastatina deve essere usata con cautela nei pazienti che consumano quantità eccessive di alcool e/o hanno una storia di malattia epatica.

Si raccomanda di effettuare i test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e di ripeterli dopo 3 mesi dall'inizio del trattamento. Se il livello delle transaminasi sieriche è di oltre 3 volte il limite superiore di normalità, il trattamento deve essere interrotto o la dose deve essere ridotta.
Nella fase di post-marketing, la frequenza di eventi epatici gravi (che consistono prevalentemente nell'aumento delle transaminasi epatiche) è più elevata con la dose da 40 mg.

Nei pazienti con ipercolesterolemia secondaria causata da ipotiroidismo o da sindrome nefrosica, la patologia sottostante deve essere trattata prima di iniziare la terapia con rosuvastatina.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Etnia
Gli studi di farmacocinetica dimostrano un aumento dell'esposizione nei soggetti asiatici confrontati con i caucasici (vedere paragrafo 4.2, paragrafo 4.3 e paragrafo 5.2).

Inibitori delle proteasi
Nei soggetti che ricevono rosuvastatina in concomitanza con vari inibitori delle proteasi in associazione a ritonavir è stata riscontrata un'esposizione sistemica aumentata alla rosuvastatina. È opportuno considerare sia il beneficio ipolipemizzante dato dall'uso della rosuvastatina nei pazienti con infezioni da HIV che ricevono inibitori delle proteasi, sia il potenziale dell'aumento delle concentrazioni di rosuvastatina nel plasma al momento dell'inizio e della titolazione di dosi di rosuvastatina in pazienti trattati con inibitori delle proteasi. L'uso concomitante con alcuni inibitori delle proteasi non è raccomandato se la dose di rosuvastatina non viene regolata (vedere paragrafi 4.5 e 4.5).

Acido fusidico

Rosuvastatina Teva 5, 10, 20, 40 mg compresse rivestite con film non deve essere co-somministrata con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui la terapia sistemica con acido fusidico è considerata indispensabile, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati riportati casi di rabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) nei pazienti trattati con acido fusidico e statine in associazione (vedere paragrafo 4.5). Il paziente deve essere avvisato di consultare immediatamente un medico qualora riscontrasse sintomi di debolezza, dolore o indolenzimento muscolare.

La terapia con statine può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico.

In circostanze eccezionali, qualora sia necessaria una terapia sistemica prolungata con acido fusidico, ad esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di *Rosuvastatina Teva 5, 10, 20, 40 mg compresse rivestite con film* e acido fusidico deve essere presa in considerazione esclusivamente caso per caso e sotto stretto controllo medico.

Malattia interstiziale polmonare
Sono stati riportati casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare con alcune statine, specialmente durante terapie a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Questa si può manifestare con dispnea, tosse non produttiva e peggioramento dello stato di salute generale (stanchezza, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente stia sviluppando malattia interstiziale polmonare, la terapia con statine deve essere interrotta.

Diabete mellito
Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6 - 6,9 mmol/L, BMI>30 kg/m^2, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali. Nello studio JUPITER, la frequenza complessiva riportata di diabete mellito è stata 2,8% nel gruppo trattato con rosuvastatina e 2,3% nel gruppo con placebo, soprattutto nei pazienti con glicemia a digiuno 5,6 - 6,9 mmol/L.

Popolazione pediatrica
La valutazione di crescita lineare (altezza), peso, BMI (indice di massa corporea) e caratteristiche secondarie di maturazione sessuale nella scala di Tanner nei pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 17 anni che assumono rosuvastatina è stata limitata a un periodo di due anni. Dopo uno studio due anni di trattamento,

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

non è stato riscontrato alcun effetto sulla crescita, sul peso, sul BMI o sulla maturazione sessuale (vedere paragrafo 5.1).
In uno studio clinico su bambini e adolescenti a cui è stata somministrata la rosuvastatina per 52 settimane, sono stati osservati aumento dei livelli di CK > 10xULN e sintomi a carico della muscolatura, in seguito a esercizio fisico o attività fisica maggiore, con maggiore frequenza rispetto a quanto riscontrato negli studi clinici sugli adulti (vedere paragrafo 4.8).

Eccipienti

Lattosio
I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione
Effetti dei medicinali somministrati in concomitanza su rosuvastatina

Inibitori delle proteine di trasporto: la rosuvastatina è un substrato per alcune proteine di trasporto, tra le quali il trasportatore dell'uptake epatico OATP1B1 e il trasportatore di efflusso BCRP. La somministrazione concomitante di rosuvastatina con medicinali che inibiscono queste proteine di trasporto possono portare a un aumento delle concentrazioni della rosuvastatina nel plasma e a un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5, tabella 1).

Ciclosporina: durante il trattamento concomitante con rosuvastatina e ciclosporina i valori di AUC di rosuvastatina erano, in media, 7 volte superiori a quelli osservati nei volontari sani (vedere Tabella 1). Rosuvastatina è controindicata in pazienti a cui viene somministrata in concomitanza la ciclosporina (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante di rosuvastatina e ciclosporina non ha avuto effetti sulla concentrazione plasmatica di ciclosporina.

Inibitori delle proteasi: sebbene non sia noto l'esatto meccanismo dell'interazione, l'uso concomitante degli inibitori delle proteasi può aumentare fortemente l'esposizione a rosuvastatina (vedere Tabella 1). Per esempio, in uno studio di farmacocinetica, la somministrazione contemporanea nei volontari sani di 10 mg di rosuvastatina e un'associazione di due inibitori delle proteasi (300 mg di atazanavir/100 mg ritonavir) è stata associata rispettivamente a un aumento approssimativo di tre volte e sette volte dell'AUC e della Cmax di rosuvastatina allo steady-state. L'uso concomitante di rosuvastatina e alcune associazioni degli inibitori delle proteasi possono essere considerati dopo un'attenta valutazione degli aggiustamenti nelle dosi di rosuvastatina sulla base dell'aumento previsto dell'esposizione alla rosuvastatina (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5 Tabella 1).

Gemfibrozil e altri prodotti ipolipemizzanti: l'uso concomitante di rosuvastatina e gemfibrozil ha provocato un aumento di 2 volte della C_{max} e AUC di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4).

Sulla base di dati ottenuti da studi specifici di interazione, non sono attese interazioni farmacocinetiche rilevanti con fenofibrato, tuttavia possono verificarsi interazioni farmacodinamiche. Gemfibrozil, fenofibrato, altri fibrati e dosi ipolipemizzanti (uguali o superiori a 1g/die) di niacina (acido nicotinico) aumentano il rischio di miopatia quando somministrati in concomitanza con inibitori della HMG-CoA reduttasi, probabilmente perché possono dare miopatia anche quando vengono somministrati da soli. L'uso concomitante della dose da 40 mg con fibrati è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Anche questi pazienti devono iniziare la terapia con la dose da 5 mg.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ezetimibe: l'uso concomitante di rosuvastatina 10 mg ed ezetimibe 10 mg ha comportato un aumento di 1,2 volte dell'AUC di rosuvastatina nei pazienti ipercolesterolemici (Tabella 1). Tuttavia, un'interazione farmacodinamica, in termini di effetti indesiderati, tra rosuvastatina ed ezetimibe, non può essere esclusa (vedere paragrafo 4.4).

Antiacidi: la somministrazione contemporanea di rosuvastatina e di una sospensione di antiacidi contenente alluminio e idrossido di magnesio ha provocato una diminuzione della concentrazione plasmatica di rosuvastatina di circa il 50%. Questo effetto risultava attenuato quando gli antiacidi venivano somministrati due ore dopo rosuvastatina. La rilevanza clinica di tale interazione non è stata studiata.

Eritromicina: l'uso concomitante di rosuvastatina e di eritromicina ha causato una diminuzione dell'$AUC_{(0-t)}$ di rosuvastatina del 20% e una diminuzione della C_{max} del 30%. Tale interazione può essere causata dall'aumento della motilità intestinale provocata dall'eritromicina.

Acido fusidico: il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico e statine. Il meccanismo di questa interazione (farmacodinamico o farmacocinetico, o entrambi) è ancora sconosciuto. Sono stati riportati casi di rabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) nei pazienti trattati con questa associazione.
Se il trattamento con acido fusidico sistemico è necessario, il trattamento con rosuvastatina deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. **Vedere anche paragrafo 4.4**.

Enzimi del citocromo P450: i risultati degli studi condotti *in vitro* e *in vivo* dimostrano che rosuvastatina non è né un inibitore né un induttore degli isoenzimi del citocromo P450. Inoltre, rosuvastatina non è un buon substrato per questi isoenzimi. Pertanto, non sono attese interazioni tra farmaci derivanti dal metabolismo mediato dal citocromo P450. Non si sono osservate interazioni clinicamente rilevanti tra rosuvastatina e fluconazolo (un inibitore di CYP2C9 e CYP3A4) o ketoconazolo (un inibitore di CYP2A6 e CYP3A4).

Interazioni che richiedono un aggiustamento della dose di rosuvastatina (vedere anche Tabella 1):
Quando è necessario co-somministrare rosuvastatina con altri medicinali che aumentano l'esposizione alla rosuvastatina, le dosi di rosuvastatina devono essere aggiustate. Iniziare con una dose di 5 mg di rosuvastatina una volta al giorno se l'aumento previsto dell'esposizione (AUC) è di circa 2 volte o maggiore. La dose massima giornaliera di rosuvastatina deve essere aggiustata in modo che l'esposizione prevista alla rosuvastatina non superi quella di una dose giornaliera di 40 mg di rosuvastatina assunta senza l'interazione di altri medicinali, per esempio una dose da 20 mg di rosuvastatina con gemfibrozil (aumento di 1,9 volte) e una dose da 10 mg di rosuvastatina con un'associazione atazanavir/ritonavir (aumento di 3,1 volte).

Tabella 1. Effetto della co-somministrazione di medicinali sull'esposizione alla rosuvastatina (AUC; in ordine decrescente) dagli studi clinici pubblicati

Posologia del medicinale interagente	Posologia della rosuvastatina	Cambiamenti nell'AUC di rosuvastatina *
Ciclosporina da 75 mg BID a 200 mg BID, 6 mesi	10 mg QD, 10 giorni	7,1 volte ↑
Regorafenib 160 mg, una volta al giorno, 14 giorni	5 mg dose singola	3,8-volte ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD, 8 giorni	10 mg, dose singola	3,1 volte ↑
Simeprevir 150 mg QD, 7 giorni	10 mg, dose singola	2,8 volte ↑

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 1. Effetto della co-somministrazione di medicinali sull'esposizione alla rosuvastatina (AUC; in ordine decrescente) dagli studi clinici pubblicati

Posologia del medicinale interagente	Posologia della rosuvastatina	Cambiamenti nell'AUC di rosuvastatina *
Velpatasvir 100 mg una volta al giorno	10 mg, dose singola	2,7-volte ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg una volta al giorno / dasabuvir 400 mg BID, 14 giorni	5 mg, dose singola	2,6-volte ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg una volta al giorno,11 giorni	10 mg, dose singola	2,3-volte ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una volta al giorno, 7 giorni	5 mg una volta al giorno, 7 giorni	2,2-volte ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 giorni	20 mg QD, 7 giorni	2,1 volte ↑
Clopidogrel 300 mg dose di carico, seguito da 75 mg a 24 ore	20 mg, dose singola	2 volte ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	80 mg, dose singola	1,9 volte ↑
Eltrombopag 75 mg QD, 5 giorni	10 mg, dose singola	1,6 volte ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 giorni	10 mg QD, 7 giorni	1,5 volte ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 days	10 mg, dose singola	1,4 volte ↑
Dronedarone 400 mg BID	Non disponibile	1,4 volte ↑
Itraconazolo 200 mg QD, 5 giorni	10 mg, dose singola	1,4 volte ↑**
Ezetimibe 10 mg QD, 14 giorni	10 mg QD, 14 giorni	1,2 volte ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 giorni	10 mg, dose singola	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 giorni	40 mg, 7 giorni	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 giorni	10 mg, dose singola	↔
Fenofibrato 67 mg TID, 7 giorni	10 mg, 7 giorni	↔
Rifampicina 450 mg QD, 7 giorni	20 mg, dose singola	↔
Ketoconazolo 200 mg BID, 7 giorni	80 mg, dose singola	↔
Fluconazolo 200 mg QD, 11 giorni	80 mg, dose singola	↔
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	80 mg, dose singola	20% ↓
Baicalina 50 mg TID, 14 giorni	20 mg, dose singola	47% ↓

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 1. Effetto della co-somministrazione di medicinali sull'esposizione alla rosuvastatina (AUC; in ordine decrescente) dagli studi clinici pubblicati

Posologia del medicinale interagente	Posologia della rosuvastatina	Cambiamenti nell'AUC di rosuvastatina *

*I dati forniti come cambiamento di x volte indicano un semplice rapporto tra la co-somministrazione e la somministrazione di rosuvastatina in monoterapia. I dati forniti come cambiamento in percentuale indicano la differenza in % rispetto alla somministrazione di rosuvastatina in monoterapia.
L'aumento è indicato con "↑", l'assenza di cambiamento con "↔", la diminuzione con "↓".
**Alcuni studi di interazione sono stati condotti a dosaggi di rosuvastatina diversi, la tabella indica il rapporto più significativo.
QD = una volta al giorno; BID = due volte al giorno; TID = tre volte al giorno; QID = quattro volte al giorno

Effetto della rosuvastatina sui medicinali somministrati in concomitanza

Antagonisti della vitamina K: come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di rosuvastatina in pazienti sottoposti a terapia concomitante con antagonisti della vitamina K (ad esempio warfarina o altri anticoagulanti cumarinici) può provocare un aumento dei valori di INR (International Normalized Ratio). La sospensione del trattamento o una riduzione del dosaggio di rosuvastatina può comportare una diminuzione dell'INR. In queste situazioni, è opportuno effettuare un monitoraggio appropriato dell'INR.

Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva (TOS): l'uso concomitante di rosuvastatina e di contraccettivi orali ha causato un aumento delle concentrazioni plasmatiche (AUC) di etinil estradiolo e di norgestrel rispettivamente del 26% e 34%. Tale aumento dei livelli plasmatici deve essere tenuto in considerazione nella scelta delle dosi di contraccettivo orale. Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti che assumono contemporaneamente rosuvastatina e farmaci per la terapia ormonale sostitutiva e pertanto un effetto simile non può essere escluso. Tuttavia, negli studi clinici tale associazione è stata ampiamente utilizzata nelle donne ed è risultata ben tollerata.

Altri farmaci:
Digossina: sulla base di dati ottenuti da studi specifici di interazione, non sono attese interazioni clinicamente rilevanti con digossina.

Popolazione pediatrica:
Sono stati condotti studi di interazione soltanto sugli adulti. Non è nota l'entità delle interazioni nella popolazione pediatrica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento
La rosuvastatina è controindicata durante la gravidanza e l'allattamento.

Le donne in età fertile devono adottare idonee misure contraccettive.

Dal momento che il colesterolo e gli altri derivati della biosintesi del colesterolo sono essenziali per lo sviluppo del feto, il rischio potenziale derivante dall'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi supera i vantaggi del trattamento durante la gravidanza. Gli studi sull'animale hanno fornito prove di limitata tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Se una paziente in terapia con rosuvastatina risulta in stato di gravidanza, il trattamento deve essere immediatamente sospeso.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Rosuvastatina è escreta nel latte di ratto. Non ci sono dati disponibili sull'escrezione del farmaco nel latte materno umano (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi per determinare l'effetto di rosuvastatina sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. Considerate le sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che rosuvastatina abbia effetti su tale capacità. Tuttavia, quando si guida o si utilizzano macchinari, si deve considerare che durante il trattamento si possono verificare capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse rilevate con rosuvastatina sono generalmente lievi e transitori. Durante gli studi clinici controllati, meno del 4% dei pazienti trattati con rosuvastatina ha interrotto lo studio a causa di reazioni avverse.

Lista delle reazioni avverse
Sulla base dei dati ottenuti dagli studi clinici e la vasta esperienza dopo l'immissione in commercio, la tabella seguente illustra il profilo delle reazioni avverse per rosuvastatina. Le reazioni avverse elencate di seguito sono suddivise per classificazione sistemica organica e frequenza.
Le frequenze delle reazioni avverse sono classificate in: comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
Tabella 2. Reazioni avverse sulla base dei dati ottenuti dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing

Classificazione sistemica organica	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Molto raro**	**Non noto**
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia		
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità incluso angioedema		
Patologie endocrine	Diabete mellito[1]				
Disturbi psichiatrici					Depressione
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri			Polineuropatia Perdita di memoria	Neuropatia periferica Disturbi del sonno (inclusi insonnia e incubi)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					Tosse Dispnea
Patologie	Costipazione		Pancreatite		Diarrea

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

gastrointestinali	Nausea Dolore addominale				
Patologie epatobiliari			Aumento dei livelli di transaminasi epatiche	Ittero Epatite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Rash Orticaria			Sindrome di Stevens-Johnson
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia		Miopatia (inclusa miosite) Rabdomiolisi Sindrome simil-lupoide Lacerazione muscolare	Artralgia	Miopatia necrotizzante immuno-mediata Disturbi tendinei, talvolta complicati da casi di rottura
Patologie renali e urinarie				Ematuria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Ginecomastia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia				Edema
[1] La frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno ≥ 5,6 mmol/L, BMI>30kg/m^2, livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).					

Come con gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'incidenza di reazioni avverse da farmaco tende ad essere dose-dipendente.

Effetti a carico del rene: in pazienti trattati con rosuvastatina è stata riscontrata proteinuria, per lo più di origine tubulare, rilevata con il dipstick test. Il passaggio delle proteine nelle urine da assenza di proteine o tracce a ++ ed oltre è stato riscontrato in meno dell'1% dei pazienti talora durante il trattamento con 10 e 20 mg e in circa il 3% dei pazienti trattati con 40 mg. Un minore aumento nel passaggio da assenza o tracce a +, e stato osservato con la dose di 20 mg. Nella maggior parte dei casi, la proteinuria diminuisce o scompare spontaneamente con il proseguire della terapia.
Dall'analisi dei dati provenienti da studi clinici o dall'esperienza post-marketing non è stato identificato alcun nesso di causalità tra proteinuria e malattia renale acuta o progressiva.

Ematuria è stata osservata in pazienti trattati con rosuvastatina e i dati derivanti dagli studi clinici dimostrano che il numero di eventi è basso.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Effetti a carico della muscolatura scheletrica: nei pazienti trattati con rosuvastatina, a tutte le dosi ed in particolare alle dosi >20 mg, sono stati riportati effetti a carico della muscolatura scheletrica, es. mialgia, miopatia (inclusa miosite) e, raramente, rabdomiolisi con e senza insufficienza renale acuta.

Un aumento dose-correlato dei livelli di CK è stato osservato in pazienti che assumevano rosuvastatina; nella maggior parte dei casi, si trattava di aumenti lievi, asintomatici e transitori. In caso di alti livelli di CK (> 5xULN), il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.4).

Effetti a carico del fegato: come con gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, in un numero ridotto di pazienti in terapia con rosuvastatina è stato osservato un aumento dose-correlato delle transaminasi; nella maggior parte dei casi si trattava di un aumento lieve, asintomatico e transitorio.

Con alcune statine sono stati riportati i seguenti eventi avversi:
- disfunzioni sessuali
- casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, specialmente durante la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)

La frequenza di rabdomiolisi, di eventi renali gravi e di eventi epatici gravi (che consistono prevalentemente nell'aumento delle transaminasi epatiche) è più elevata con la dose da 40 mg.

Popolazione pediatrica:
Un aumento dei livelli di CK >10xULN ed effetti a carico dei muscoli in seguito a esercizio fisico o a un aumento dell'attività fisica sono stati osservati con maggior frequenza in uno studio clinico di 52 settimane su bambini e adolescenti rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.4). In altri aspetti, il profilo di sicurezza di rosuvastatina era simile nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti.

Segnalazioni di reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

.

4.9 Sovradosaggio
Non è disponibile un trattamento specifico in caso di sovradosaggio. In tale evenienza, si deve instaurare un trattamento sintomatico e necessarie misure di supporto. La funzionalità epatica e i livelli di CK devono essere monitorati. L'emodialisi non è ritenuta essere di utilità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della HMG-CoA reduttasi
Codice ATC: C10A A07

Meccanismo d'azione
Rosuvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA reduttasi, l'enzima limitante la velocita di conversione da 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A in mevalonato, un precursore del colesterolo. Il sito primario di azione della rosuvastatina è il fegato, l'organo bersaglio per l'abbassamento del colesterolo.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Rosuvastatina aumenta il numero di recettori epatici per le LDL presenti sulla superficie cellulare, con conseguente aumento della captazione e del catabolismo delle LDL e inibisce la sintesi epatica di VLDL, riducendo di conseguenza il numero totale di particelle VLDL ed LDL.

Effetti farmacodinamici
Rosuvastatina riduce i livelli elevati di colesterolo LDL, di colesterolo totale e dei trigliceridi e aumenta il colesterolo HDL. Inoltre riduce i livelli di ApoB, colesterolo non HDL, colesterolo VLDL, trigliceridi VLDL e aumenta l'ApoA-I (vedere Tabella 3). Rosuvastatina inoltre diminuisce i rapporti di LDL-C/HDL-C, colesterolo totale/HDL-C, colesterolo non HDL/HDL-C e ApoB/ApoA-I.

Tabella 3. Effetto dose-risposta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (di tipo IIa e IIb) (variazione percentuale media aggiustata rispetto al basale)

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

La risposta terapeutica viene ottenuta entro 1 settimana dall'inizio della terapia e il 90% della risposta massima viene raggiunto in 2 settimane.
La risposta massima è generalmente raggiunta entro 4 settimane e viene mantenuta in seguito.

Efficacia e sicurezza clinica
Rosuvastatina è efficace negli adulti affetti da ipercolesterolemia, con e senza ipertrigliceridemia, indifferentemente dalla razza, dal sesso o dall'età e in popolazioni particolari quali i diabetici o i pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare.

Negli studi di fase III, rosuvastatina si è dimostrata efficace nel trattamento della maggior parte dei pazienti affetti da ipercolesterolemia di tipo IIa e IIb (concentrazione basale media di LDL-C pari a circa 4,8 mmol/l), in accordo con quanto stabilito dalle linee guida dell'European Atherosclerosis Society (EAS; 1998); circa l'80% dei pazienti trattati con rosuvastatina 10 mg ha raggiunto gli obiettivi di LDL-C indicati in tali linee guida (<3 mmol/l).

In un ampio studio condotto su 435 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote, è stata somministrata una dose di rosuvastatina da 20 fino a 80 mg secondo un disegno di titolazione forzata della dose. Tutte le dosi hanno dimostrato avere un effetto benefico sui parametri lipidici e di facilitare il raggiungimento degli obiettivi fissati dalle linee guida. Dopo l'aumento della dose fino a dosi giornaliere di 40 mg (12 settimane di terapia), il livello di LDL-C veniva ridotto del 53%. Il 33% dei pazienti ha raggiunto gli obiettivi riportati nelle linee guida EAS per i livelli di LDL-C (<3 mmol/l).

In uno studio in aperto con titolazione forzata della dose, è stata valutata la risposta al trattamento con rosuvastatina alle dosi di 20-40 mg in 42 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote. Nella popolazione complessiva la riduzione media dei livelli di LDL-C è stata pari al 22%.

In studi clinici condotti su un numero limitato di pazienti, rosuvastatina ha dimostrato di avere un effetto additivo nell'abbassare i livelli di trigliceridi quando utilizzata in associazione a fenofibrato e nell'aumentare i livelli di HDL-C quando usato insieme con niacina (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo (METEOR), 984 pazienti di età compresa tra 45 e 70 anni e a basso rischio di malattia coronarica (definiti con rischio di Framingham < 10% in 10 anni) con un livello di LDL-C di 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), ma con aterosclerosi subclinica (valutata

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

attraverso l'Ispessimento dell'intima media della carotide (Carotid Intima Media Thickness - CIMT)) sono stati randomizzati a 40 mg di rosuvastatina una volta al giorno o a placebo per due anni. Rosuvastatina ha significativamente ritardato di 0,0145 mm/anno (95% CI -0,0196, -0,0093; p<0,0001) la velocità di progressione del CIMT massimo nei 12 segmenti di arteria carotidea rispetto al placebo. Per la rosuvastatina la variazione rispetto al basale è stata di -0,0014 mm/anno (-0,12 %/anno – non significativa), comparata a quella di +0,0131 mm/anno (1,12 %/anno (p<0,0001)), osservata per il placebo. Non è stata al momento dimostrata alcuna correlazione diretta tra la diminuzione del CIMT e la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari. La popolazione studiata nel METEOR è a basso rischio di malattia coronarica e non rappresenta la popolazione di riferimento di rosuvastatina 40 mg. La dose da 40 mg deve essere prescritta unicamente a pazienti con ipercolesterolemia grave ad alto rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 4.2).

Nello studio "Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin" (JUPITER), l'effetto della rosuvastatina sull'insorgenza di eventi cardiovascolari aterosclerotici maggiori è stato valutato in 17.802 uomini (di età ≥ 50 anni) e donne (di età ≥ 60 anni).

I partecipanti allo studio sono stati randomizzati per ricevere placebo (n=8901) o rosuvastatina 20 mg una volta al giorno (n=8901) e sono stati seguiti per un periodo medio di 2 anni.

La concentrazione di colesterolo LDL si è ridotta del 45% (p<0,001) nel gruppo trattato con rosuvastatina rispetto al gruppo trattato con placebo.

In un'analisi post-hoc di un sottogruppo di pazienti ad alto rischio con un punteggio per il rischio di Framingham > 20% (1558 soggetti) al baseline è stata osservata una riduzione significativa dell'endpoint combinato comprendente morte per cause cardiovascolari, ictus e infarto miocardico (p=0,028) nel gruppo trattato con rosuvastatina rispetto al gruppo trattato con placebo. La riduzione del rischio assoluto nel tasso di eventi per 1000 paziente-anni e stato pari a 8,8. La mortalità totale è risultata invariata in questo gruppo di pazienti ad alto rischio (p=0,193). In un'analisi post-hoc di un sottogruppo di pazienti ad alto rischio (9302 soggetti totali) con un punteggio di rischio SCORE ≥ 5% (estrapolato per includere soggetti di età >65 anni) al baseline è stata osservata una riduzione significativa dell'endpoint combinato comprendente morte per cause cardiovascolari, ictus e infarto miocardico (p=0,0003) nel gruppo trattato con rosuvastatina rispetto al gruppo trattato con placebo. La riduzione del rischio assoluto per il tasso di eventi era pari a 5,1 per 1000 paziente-anni. La mortalità totale è risultata invariata in questo gruppo di pazienti ad alto rischio (p=0,076).

Nello studio JUPITER il 6,6% dei pazienti trattati con rosuvastatina e il 6,2% dei pazienti trattati con placebo ha interrotto l'assunzione del farmaco in studio a causa di un evento avverso. Gli eventi avversi più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento sono stati i seguenti: mialgia (0,3% con rosuvastatina, 0,2% con placebo), dolore addominale (0,03% con rosuvastatina, 0,02% con placebo) e rash (0,02% con rosuvastatina, 0,03% con placebo). Gli eventi avversi più comuni con un tasso di incidenza superiore o uguale a quello del placebo sono stati i seguenti: infezione delle vie urinarie (8,7% con rosuvastatina, 8,6% con placebo), nasofaringite (7,6% con rosuvastatina, 7,2% con placebo), mal di schiena (7,6% con rosuvastatina, 6,9% con placebo) e mialgia (7,6% con rosuvastatina, 6,6% con placebo).

Popolazione pediatrica
In uno studio clinico randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo di 12 settimane (n=176, 97 maschi e 79 femmine) seguito da una fase in aperto di titolazione della dose di rosuvastatina di 40 settimane (n=173, 96 maschi e 77 femmine), a pazienti di età compresa tra 10 e 17 anni (stadi di Tanner II-V, ragazze in post-menarca da almeno un anno) con ipercolesterolemia familiare eterozigote, sono stati somministrati rosuvastatina 5, 10 o 20 mg o placebo una volta al giorno per 12 settimane, e poi a tutti è stata somministrata rosuvastatina una volta al giorno per 40 settimane. Al momento dell'inclusione nello studio, circa il 30% dei pazienti erano di età compresa tra 10 e 13 anni e circa il 17%, 18%, 40% e 25% erano rispettivamente nello stadio di Tanner II, III, IV e V.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il livello di LDL-C era diminuito del 38,3%, 44,6% e 50,0% con rosuvastatina 5, 10 e 20 mg rispettivamente, e dello 0,7% con placebo.

Alla fine della fase in aperto di 40 settimane, con aggiustamento della dose fino al raggiungimento dell'obiettivo per un massimo di 20 mg al giorno, 70 pazienti su 173 (40,5%) avevano raggiunto il livello desiderato di colesterolo LDL, inferiore a 2,8 mmol/l.

Dopo 52 settimane di studio, non è stato riscontrato alcun effetto sulla crescita, sul peso, sul BMI o sulla maturazione sessuale (vedere paragrafo 4.4). Questo studio (n=176) non era idoneo per il confronto di eventi avversi rari.

Rosuvastatina è stata valutata in uno studio clinico in aperto, della durata di due anni, di titolazione della dose in funzione dell'obiettivo, condotto in 198 bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote di età compresa fra 6 e 17 anni (88 maschi e 110 femmine, stadio di Tanner <II - V). La dose iniziale per tutti i pazienti era di 5 mg di rosuvastatina una volta al giorno. Per i pazienti di età compresa tra 6 e 9 anni (n = 64) la dose poteva essere titolata fino a un massimo di 10 mg una volta al giorno e per i pazienti di età compresa tra 10 e 17 anni (n = 134) la dose poteva essere titolata fino a un massimo di 20 mg una volta al giorno.

Dopo 24 mesi di trattamento con rosuvastatina, la riduzione media percentuale LS dal valore basale di colesterolo LDL è stata di - 43% (livello basale: 236 mg/dL, mese 24: 133 mg/dL). Per ogni fascia di età, le riduzioni medie percentuali LS dai valori basali di colesterolo LDL sono state di -43% (livello basale: 234 mg/dL, mese 24: 124 mg/dL), di -45% (livello basale: 234 mg/dL, mese 24: 124 mg/dL), e di -35% (livello basale: 241 mg/dL, mese 24: 153 mg/dL) nei gruppi di età dai 6 a <10, da 10 a <14, e da 14 a <18, rispettivamente.

Rosuvastatina 5 mg, 10 mg e 20 mg ha inoltre portato a cambiamenti medi statisticamente significativi rispetto al basale per le seguenti variabili secondarie lipidiche e lipoproteiche: colesterolo HDL, colesterolo totale (TC), colesterolo non -HDL, colesterolo LDL/colesterolo HDL, colesterolo totale/colesterolo HDL, trigliceridi/colesterolo HDL, colesterolo non -HDL/colesterolo HDL, ApoB, ApoB/ApoA - 1. Ognuno di questi cambiamenti ha portato a un miglioramento delle risposte del profilo lipidico e si è mantenuto durante i due anni.

Nessun effetto sulla crescita, peso, BMI o maturazione sessuale è stata rilevata dopo 24 mesi di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

La rosuvastatina è stata studiata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, cross-over, con somministrazione di 20 mg una volta al giorno rispetto al placebo in 14 bambini e adolescenti (di età compresa tra 6 e 17 anni) con ipercolesterolemia familiare omozigote. Lo studio ha incluso una fase attiva di 4 settimane di introduzione del regime dietetico durante la quale i pazienti sono stati trattati con rosuvastatina 10 mg, una fase cross-over che consisteva in un periodo di trattamento di 6 settimane con rosuvastatina 20 mg preceduta o seguita da un periodo di trattamento con placebo di 6 settimane e una fase di mantenimento di 12 settimane durante la quale tutti i pazienti sono stati trattati con rosuvastatina 20 mg. I pazienti che sono entrati nello studio su ezetimibe o in terapia di aferesi hanno continuato il trattamento durante l'intero studio.

È stata osservata una riduzione statisticamente significativa (p = 0,005) di LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dL o 2,2 mmol/L) dopo 6 settimane di trattamento con rosuvastatina 20 mg rispetto al placebo. Sono state osservate riduzioni statisticamente significative di colesterolo totale (20,1%, p = 0,003), non-HDL-C (22,9%, p = 0,003) e ApoB (17,1%, p = 0,024). Sono anche state osservate riduzioni dei trigliceridi, dei rapporti LDL-C/HDL-C, colesterolo totale/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C e ApoB/ApoA-1 dopo 6 settimane di trattamento con rosuvastatina 20 mg rispetto al placebo. La riduzione di LDL-C dopo 6 settimane di trattamento con rosuvastatina 20 mg seguite da 6 settimane di trattamento con placebo è stata mantenuta nelle 12 settimane di terapia continua.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Un paziente ha avuto un'ulteriore riduzione di LDL-C (8,0%), colesterolo totale (6,7%) e non-HDL-C (7,4%) a seguito di 6 settimane di trattamento con 40 mg dopo innalzamento della dose.

Durante il periodo di estensione in aperto, per un massimo di 90 settimane, in 9 dei pazienti trattati con 20 mg di rosuvastatina, la riduzione di LDL è stata mantenuta nell'intervallo da -12,1% a -21,3%.
Nei 7 bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare omozigote (di età compresa tra 8 e 17 anni) valutabili nello studio in aperto con titolazione forzata (vedi sopra), la riduzione percentuale dal basale del LDL-C (21,0%), del colesterolo totale (19,2%) e del non-HDL-C (21,0%) dopo 6 settimane di trattamento con rosuvastatina 20 mg è stato coerente con quello osservato nello studio di cui sopra nei bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con rosuvastatina in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento di ipercolesterolemia familiare omozigote, dislipidemia primaria combinata (mista), e nella prevenzione degli eventi cardiovascolari (vedere Paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: la massima concentrazione plasmatica di rosuvastatina viene raggiunta dopo circa 5 ore dalla somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta è circa del 20%.

Distribuzione: rosuvastatina è ampiamente estratta dal circolo a livello del fegato, che rappresenta il sito primario di sintesi del colesterolo e di eliminazione dell'LDL-C. Il volume di distribuzione di rosuvastatina è di circa 134 L. Circa il 90% di rosuvastatina è legato alle proteine plasmatiche, prevalentemente all'albumina.

Biotrasformazione: Rosuvastatina viene metabolizzata in maniera limitata (circa il 10%). Studi sul metabolismo in vitro su epatociti umani indicano che rosuvastatina non è un buon substrato per il citocromo P450. Il principale isoenzima coinvolto è il CYP2C9, mentre 2C19, 3A4 e 2D6 sono coinvolti in misura minore. I principali metaboliti identificati sono i metaboliti N-desmetil e lattone. Il metabolita N-desmetil e di circa il 50% meno attivo di rosuvastatina, mentre la forma lattonica e considerata clinicamente inattiva. Rosuvastatina è responsabile per più del 90% dell'attività di inibizione dell'HMG-CoA reduttasi circolante.

Escrezione: rosuvastatina viene eliminata in forma immodificata nelle feci per circa il 90% (comprendente sia la parte di sostanza attiva assorbita che quella non assorbita), mentre la parte rimanente viene escreta nelle urine. Circa il 5% viene escreto nelle urine in forma immodificata. L'emivita è di circa 19 ore e non si modifica con l'aumentare del dosaggio. La media geometrica della clearance plasmatica è di circa 50 litri/ora (coefficiente di variazione 21,7%). Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, la captazione epatica di rosuvastatina coinvolge il trasportatore di membrana OATP-C. Questo trasportatore è importante per l'eliminazione epatica di rosuvastatina.

Linearità: l'esposizione sistemica di rosuvastatina aumenta in proporzione alla dose. I parametri farmacocinetici non si modificano dopo la somministrazione di dosi multiple.

Popolazioni speciali

Età e sesso: non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età o del sesso sulla farmacocinetica di rosuvastatina negli adulti. L'esposizione nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote sembra essere simile o inferiore a quella riscontrata nei pazienti adulti con dislipidemia (vedere "Popolazione pediatrica" di seguito).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Etnia: studi di farmacocinetica dimostrano un aumento di circa 2 volte dei valori mediani di AUC e C_{max} nei soggetti asiatici (giapponesi, cinesi, filippini, vietnamiti e coreani) confrontati con i soggetti caucasici. I soggetti asiatici indiani mostrano un innalzamento di circa 1,3 volte dei valori mediani di AUC e C_{max}. Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato differenze clinicamente rilevanti nelle farmacocinetiche tra i gruppi caucasici e neri.

Danno renale: in uno studio condotto in soggetti con diverso grado di danno renale, la presenza di una patologia renale da lieve a moderata non ha avuto alcuna influenza sulle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina o del metabolita N-desmetil. In soggetti affetti da grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min) si è riscontrato un aumento della concentrazione plasmatica del farmaco di 3 volte e del metabolita N-desmetil di 9 volte rispetto ai volontari sani. In soggetti in emodialisi, le concentrazioni plasmatiche allo steady-state erano circa il 50% maggiori rispetto a quelle dei volontari sani.

Compromissione epatica: in uno studio condotto su soggetti con diverso grado di compromissione epatica, non è stata rilevata alcuna evidenza di un'aumentata esposizione a rosuvastatina in soggetti con punteggio Child-Pugh pari o inferiore a 7. Tuttavia, in due soggetti con punteggi Child-Pugh di 8 e 9 è stato riscontrato un aumento dell'esposizione sistemica a rosuvastatina di almeno 2 volte rispetto ai soggetti con punteggi Child-Pugh più bassi. Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child-Pugh > 9.

Polimorfismi genetici: La distribuzione degli inibitori della HMG-CoA reduttasi, compresa rosuvastatina, coinvolge le proteine di trasporto OATP1B1 e BCRP. Nei pazienti con polimorfismi genetici SLCO1B1 (OATP1B1) e/o ABCG2 (BCRP), c'è un rischio di esposizione aumentata a rosuvastatina. Polimorfismi individuali di SLCO1B1 c.521CC e ABCG2 c.421AA sono associati a una maggior esposizione a rosuvastatina (AUC) rispetto ai genotipi SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Questa genotipizzazione specifica non è affermata nella pratica clinica, ma si raccomanda di somministrare una dose giornaliera inferiore di rosuvastatina ai pazienti affetti da questi tipi di polimorfismo.

Popolazione pediatrica: Due studi di farmacocinetica con rosuvastatina (somministrata in compresse) in pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare eterozigote di età compresa tra 10 e 17 o tra 6 e 17 anni (per un totale di 214 pazienti) hanno dimostrato che l'esposizione nei pazienti pediatrici è paragonabile o inferiore a quella riscontrata nei pazienti adulti. L'esposizione a rosuvastatina era prevedibile in riferimento alla dose e al tempo su un periodo di 2 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale carcinogenico. Test specifici per gli effetti sull'hERG non sono stati valutati. Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma viste negli animali a livelli di esposizione simili a quelli clinici, sono state le seguenti: in studi di tossicità a dosi ripetute sono state osservate modifiche istopatologiche del fegato, probabilmente a causa dell'azione farmacologica di rosuvastatina, nel topo, nel ratto e in minor misura effetti sulla cistifellea nei cani, ma non nelle scimmie. In aggiunta, è stata osservata tossicità testicolare nelle scimmie e nei cani ai dosaggi più alti. La tossicità riproduttiva è stata evidente nei ratti, con cucciolate di ridotte dimensioni, peso e sopravvivenza del cucciolo, osservata alle dosi tossiche materne, dove esposizioni sistemiche sono state decisamente sopra il livello terapeutico di esposizione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Crospovidone (tipo B)
Idrossipropilcellulosa
Idrogenocarbonato di sodio
Magnesio stearato.

Rivestimento della compressa:
Lattosio monoidrato
Ipromellosa 6 Cp
Titanio diossido (E 171)
Triacetina
Ferro ossido giallo (E 172) in *Rosuvastatina 5 mg compresse rivestite con film*
Ferro ossido rosso (E 172) in *Rosuvastatina 10 mg, 20 mg e 40 mg compresse rivestite con film*

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Confezioni blister:
Rosuvastatina 5, 10, 20, 40 mg compresse rivestite con film
3 anni

Flaconi in HDPE:
Rosuvastatina 5, 10, 20 mg compresse rivestite con film
3 anni

Rosuvastatina 40 mg compresse rivestite con film
18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Confezioni blister:
Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Flaconi HDPE:
Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA/Al/PVC-alluminio:
7, 14, 15, 20, 28, 30, 30 x 1, 42, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100 x 1 compresse rivestite con film.

Blister in alluminio PVC-PVDC:
7, 14, 15, 20, 28, 30, 30 x 1, 42, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 90 x 1, 98, 100, 100 x 1 compresse rivestite con film.

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite in polipropilene contenente un disseccante di gel di silice da:
28, 30, 100 e 250 compresse rivestite con film.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite in polipropilene / tappo a vite in polipropilene a prova di bambino e un contenitore separato contenente un disseccante di gel di silice da 28, 30, 100, 250 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043064017 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064029 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064031 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064043 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064056 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064068 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064070 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064082 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 42 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064094 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064106 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064118 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064120 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064132 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064144 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064157 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064169 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064171 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064183 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064195 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064207 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064219 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064221 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064233 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064245 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064258 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 42 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064260 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064272 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064284 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064296 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064308 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064310 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064322 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064334 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064346 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

043064359 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Flacone Hdpe
043064361 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Flacone Hdpe
043064373 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064385 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064397 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064409 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064411 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064423 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064435 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064447 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 42 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064450 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064462 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064474 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064486 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064498 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064500 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064512 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064524 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064536 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064548 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064551 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064563 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064575 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064587 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064599 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064601 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064613 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 42 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064625 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064637 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064649 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064652 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064664 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064676 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064688 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064690 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064702 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064714 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Flacone Hdpe
043064726 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Flacone Hdpe
043064738 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064740 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064753 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064765 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064777 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064789 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064791 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064803 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 42 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064815 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064827 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064839 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064841 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064854 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064866 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064878 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

043064880 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064892 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043064904 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064916 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064928 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064930 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064942 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064955 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064967 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064979 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 42 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064981 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043064993 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065010 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065022 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065034 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065046 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065059 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065061 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065073 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065085 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Flacone Hdpe
043065097 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Flacone Hdpe
043065109 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043065111 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043065123 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043065135 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043065147 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043065150 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043065162 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043065174 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 42 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043065186 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043065198 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043065200 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043065212 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043065224 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043065236 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043065248 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043065251 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043065263 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
043065275 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065287 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065299 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065301 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065313 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065325 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065337 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065349 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 42 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065352 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065364 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065376 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065388 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065390 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065402 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065414 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

043065426 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065438 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065440 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Flacone Hdpe
043065453 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Flacone Hdpe
043065465 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065477 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065489 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065491 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
043065503 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 250 Compresse In Flacone Hdpe
043065515 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 250 Compresse In Flacone Hdpe
043065527 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 250 Compresse In Flacone Hdpe
043065539 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 250 Compresse In Flacone Hdpe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 Marzo 2016
Data del rinnovo più recente: 11 Aprile 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).