

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cirantan 5 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio). Ogni compressa contiene 94,88 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compressa, di forma rotonda, di colore giallo, marcata con "ZD4522" e "5" su un lato e liscia sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipercolesterolemia

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

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 ipolipidica 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.

Cirantan 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, così 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.

Prevenzioni 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).

Uso nei bambini

L'efficacia e la sicurezza nei bambini non sono ancora state stabilite. L'esperienza nella popolazione pediatrica è limitata a un numero ridotto di bambini (di età pari o superiore a 8 anni) affetti da ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote. Per tale motivo Cirantan non è al momento raccomandato per l'uso pediatrico.

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 insufficienza renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata.

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata (clearance della creatinina < 60 ml/min) la dose iniziale raccomandata è di 5 mg. La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti con compromissione

renale moderata. L'uso di Cirantan in pazienti con compromissione della funzionalità renale grave è controindicato a tutte le dosi (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 5.2).

Dosaggio in pazienti con compromissione della funzionalità epatica

In soggetti con punteggio Child-Pugh ≤ 7 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 . Cirantan è controindicato nei pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

Razza

Un'aumentata esposizione sistemica è stata osservata nei soggetti asiatici (vedere paragrafo 4.3, paragrafo 4.4 e paragrafo 5.2). In questi pazienti la dose iniziale raccomandata è di 5 mg.

La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti asiatici.

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).

4.3 Controindicazioni

Cirantan è controindicato:

- in pazienti con ipersensibilità alla rosuvastatina o ad uno degli eccipienti;
- 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 compromissione della funzionalità 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:

- compromissione della funzionalità renale moderata (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 Cirantan, 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 Cirantan, 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 una 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 di post-marketing, la frequenza di rabdomiolisi associata a Cirantan è più elevata con la dose da 40 mg.

Dosaggio della creatin chinasi

Il dosaggio della creatin chinasi (CK) non deve essere misurato 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 baseline ($>5 \times \text{ULN}$), deve essere effettuato un test di conferma entro 5-7 giorni. Se tale test conferma un valore basale di CK $>5 \times \text{ULN}$, il trattamento non deve essere iniziato.

Prima del trattamento

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

- compromissione della funzionalità 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;

- età >70 anni;
- casi in cui si può verificare un aumento dei livelli plasmatici (vedere paragrafo 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 baseline (>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 Cirantan 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 caratterizzata clinicamente da persistente debolezza dei muscoli prossimali ed elevati livelli sierici di creatinichinasi, durante il trattamento o dopo l'interruzione di rosuvastatina. Possono essere necessari test sierologici e neuromuscolari addizionali. Può essere richiesto un trattamento con agenti immunosoppressivi.

La somministrazione contemporanea di Cirantan 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 nicotinic, 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, la combinazione di Cirantan e gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio, in termini di ulteriori modifiche dei livelli lipidici, ottenibile con l'uso combinato di Cirantan con fibrati o niacina deve essere attentamente valutato in relazione ai potenziali rischi che tali combinazioni comportano. L'uso concomitante della dose da 40 mg con fibrati è controindicato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Cirantan non deve essere somministrato 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).

Effetti a carico del fegato

Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, Cirantan deve essere usato con cautela nei pazienti che consumano eccessive quantità 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 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 Cirantan.

Razza

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

L'uso concomitante con inibitori delle proteasi non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Intolleranza al lattosio

Pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, carenza di lattasi o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

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 (affaticamento, 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>30kg/m², 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 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Ciclosporina: durante il trattamento concomitante con Cirantan e ciclosporina i valori di AUC di rosuvastatina erano, in media, 7 volte superiori a quelli osservati nei volontari sani (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione concomitante di Cirantan e di ciclosporina non ha avuto effetti sulla concentrazione plasmatica di ciclosporina.

Antagonisti della vitamina K: come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di Cirantan 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 Cirantan può comportare una diminuzione dell'INR. In queste situazioni, è opportuno effettuare un monitoraggio appropriato dell'INR.

Gemfibrozil e altri prodotti ipolipemizzanti: l'uso concomitante di Cirantan 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.

Ezetimibe: l'uso concomitante di Cirantan ed ezetimibe non ha comportato modifiche all'AUC o C_{max} di entrambi i prodotti. Tuttavia, un'interazione farmacodinamica, in termini di effetti indesiderati, tra Cirantan ed ezetimibe, non può essere esclusa (vedere paragrafo 4.4).

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. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione contemporanea nei volontari sani di 20 mg di rosuvastatina ed una combinazione di due inibitori delle proteasi (400 mg di lopinavir/100 mg ritonavir) è stata associata rispettivamente con un aumento approssimativo di due volte e cinque volte dell'AUC₍₀₋₂₄₎ e della C_{max} di

rosuvastatina allo steady-state. Di conseguenza, l'uso concomitante di rosuvastatina nei pazienti HIV in trattamento con inibitori delle proteasi non è raccomandato (vedere anche paragrafo 4.4).

Antiacidi: la somministrazione contemporanea di Cirantan 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 Cirantan. La rilevanza clinica di tale interazione non è stata studiata.

Eritromicina: l'uso concomitante di Cirantan 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.

Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva (TOS): l'uso contemporaneo di Cirantan 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 Cirantan e farmaci per la terapia ormonale sostitutiva e pertanto un effetto simile non può essere escluso. Tuttavia, negli studi clinici tale combinazione è stata ampiamente utilizzata nelle donne ed è risultata ben tollerata.

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

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. 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). La somministrazione contemporanea di itraconazolo (un inibitore di CYP3A4) e di rosuvastatina ha comportato un aumento del 28% nell'AUC di rosuvastatina. Tale piccolo aumento non è da considerarsi clinicamente significativo.

Pertanto, non sono attese interazioni tra farmaci derivanti dal metabolismo mediato dal citocromo P450.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Cirantan è controindicato 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 Cirantan risulta in stato di gravidanza, il trattamento deve essere immediatamente sospeso.

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 sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari per Cirantan. Considerate le sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che Cirantan abbia effetti su tale capacità. Tuttavia si deve considerare che durante il trattamento si possono verificare vertigini quando si guida o si utilizzano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi rilevati con Cirantan sono generalmente lievi e transitori. Durante gli studi clinici controllati, meno del 4% dei pazienti trattati con Cirantan ha interrotto lo studio a causa di eventi avversi.

Le reazioni avverse sono classificate in: comuni (>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).

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni di ipersensibilità incluso angioedema.

Patologie endocrine

Comune: diabete mellito¹

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, capogiri.

Patologie gastrointestinali

Comune: stipsi, nausea, dolore addominale.

Raro: pancreatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: prurito, rash e orticaria.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia.

Raro: miopatia (compresa miosite) e rhabdomiolisi.

Patologie sistemiche

Comune: astenia.

¹ la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², 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 Cirantan 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 ed in circa il 3% dei pazienti trattati con 40 mg. Un minore aumento nel passaggio da assenza o tracce a + è 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 Cirantan e i dati derivanti dagli studi clinici dimostrano che il numero di eventi è basso.

Effetti a carico della muscolatura scheletrica: nei pazienti trattati con Cirantan, 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 reductasi, 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.

Esperienza di Post Marketing

In aggiunta a quelle sopraindicate, sono state riportate per Cirantan le seguenti reazioni avverse durante il periodo post-marketing:

Patologie del sistema nervoso:

Molto raro: polineuropatia, perdita di memoria

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: tosse, dispnea

Patologie gastrointestinali

Non nota: diarrea

Patologie epatobiliari

Molto raro: ittero, epatite.

Raro: aumento delle transaminasi epatiche.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo.

Non nota: Sindrome di Stevens – Johnson.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Molto raro: artralgia

Non nota: miopatia necrotizzante immuno-mediata

Patologie renali ed urinarie

Molto raro: ematuria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non nota: edema

Con alcune statine sono stati riportati i seguenti eventi avversi:

depressione

disturbi del sonno, inclusa insonnia ed incubi

disfunzioni sessuali

casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, specialmente durante la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)

Patologie dei tendini, a volte complicate da rottura.

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 le dosi da 40 mg.

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 velocità 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.

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

Effetti farmacodinamici

Cirantan 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 1). Cirantan inoltre diminuisce i rapporti di LDL-C/HDL-C, colesterolo totale/HDL-C, colesterolo non HDL/HDL-C e ApoB/ApoA-I.

Dose	N	Effetto dose-risposta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (di tipo IIa e IIb) (variazione percentuale media aggiustata rispetto al basale)						
		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 a Cirantan 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 clinica

Cirantan 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, Cirantan si è dimostrato 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 Cirantan 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 Cirantan 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 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 Cirantan 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, Cirantan ha dimostrato avere un effetto additivo nell'abbassare i livelli di trigliceridi quando utilizzato in combinazione con 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 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. La correlazione diretta tra la diminuzione del CIMT e la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari non è stata al momento dimostrata. La popolazione studiata nel METEOR è a basso rischio di malattia coronarica e non rappresenta la popolazione di riferimento di Cirantan 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 ed 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 pazienti-anni è 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 con un punteggio di rischio SCORE $\geq 5\%$ (9302 soggetti totali) al baseline è stata osservata una riduzione significativa dell'endpoint combinato comprendente morte per cause cardiovascolari, ictus ed 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 ed il 6,2% dei pazienti trattati con placebo ha interrotto l'assunzione del farmaco 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).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Metabolismo: 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 è di circa il 50% meno attivo di rosuvastatina, mentre la forma lattonica è 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 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.

Razza: studi di farmacocinetica dimostrano un aumento di circa 2 volte dei valori mediani di AUC e Cmax 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 Cmax. Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato differenze clinicamente rilevanti nelle farmacocinetiche tra i gruppi caucasici e neri.

Insufficienza renale: in uno studio condotto in soggetti con diverso grado di compromissione della funzionalità 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 compromissione della funzionalità 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.

Insufficienza epatica: in uno studio condotto su soggetti con diverso grado di compromissione della funzionalità epatica, non è stata rilevata alcuna evidenza di un'aumentata esposizione sistemica a rosuvastatina in soggetti con punteggio Child-Pugh ≤ 7 ; in due soggetti affetti da epatopatia molto grave (punteggio Child-Pugh di 8 e 9) è stato riscontrato un aumento dell'esposizione a rosuvastatina di 2 volte rispetto ai soggetti con punteggi Child-Pugh più bassi. Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child-Pugh > 9.

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, 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 ed 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

lattosio monoidrato

cellulosa microcristallina

calcio fosfato

crospovidone

magnesio stearato.

Rivestimento della compressa

lattosio monoidrato

ipromellosa

triacetina

titanio diossido (E171)

ferro ossido giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister: conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale.

Contenitori in polietilene ad alta densità: conservare a temperatura inferiore a 30°C. Tenere il contenitore ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni: blister alluminio/alluminio da 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 e 100 compresse. Contenitori in polietilene ad alta densità (HDPE) da 30 e 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A.
Palazzo Volta
Via F. Sforza
Basiglio (MI)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cirantan 5 mg

7 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882467/M
14 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882479/M
15 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882481/M
20 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882493/M
28 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882505/M
30 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882517/M
42 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882529/M
50 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882531/M
56 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882543/M
60 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882556/M
84 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882568/M
98 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882570/M
100 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882582/M
30 compresse rivestite con film in flacone – AIC: 035882594/M
100 compresse rivestite con film in flacone – AIC: 035882606/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Gennaio 2004/Novembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

3. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cirantan 10 mg compresse rivestite con film.

4. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio). Ogni compressa contiene 91,3 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compressa di forma rotonda, di colore rosa, marcata con "ZD4522" e "10" su un lato e liscia sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipercolesterolemia

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

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 ipolipidica 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.

Cirantan 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, così 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.

Prevenzioni 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).

Uso nei bambini

L'efficacia e la sicurezza nei bambini non sono ancora state stabilite. L'esperienza nella popolazione pediatrica è limitata a un numero ridotto di bambini (di età pari o superiore a 8 anni) affetti da ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote. Per tale motivo Cirantan non è al momento raccomandato per l'uso pediatrico.

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 insufficienza renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata.

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata (clearance della creatinina < 60 ml/min) la dose iniziale raccomandata è di 5

mg. La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti con compromissione renale moderata. L'uso di Cirantan in pazienti con compromissione della funzionalità renale grave è controindicato a tutte le dosi (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 5.2).

Dosaggio in pazienti con compromissione della funzionalità epatica

In soggetti con punteggio Child-Pugh ≤ 7 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 . Cirantan è controindicato nei pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

Razza

Un'aumentata esposizione sistemica è stata osservata nei soggetti asiatici (vedere paragrafo 4.3, paragrafo 4.4 e paragrafo 5.2). In questi pazienti la dose iniziale raccomandata è di 5 mg.

La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti asiatici.

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).

4.3 Controindicazioni

Cirantan è controindicato:

- in pazienti con ipersensibilità alla rosuvastatina o ad uno degli eccipienti;
- 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 compromissione della funzionalità 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:

- compromissione della funzionalità renale moderata (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 Cirantan, 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 Cirantan, 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, rhabdomiolisi. Sono stati riportati casi molto rari di rhabdomiolisi con l'uso di ezetimibe in associazione con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. Non si può escludere una 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 di post-marketing, la frequenza di rhabdomiolisi associata a Cirantan è più elevata con la dose da 40 mg.

Dosaggio della creatin chinasi

Il dosaggio della creatin chinasi (CK) non deve essere misurato 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 baseline (>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, Cirantan deve essere prescritto con cautela in pazienti con fattori predisponenti alla miopatia/rhabdomiolisi. Tali fattori includono:

- compromissione della funzionalità 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;
- età >70 anni;
- casi in cui si può verificare un aumento dei livelli plasmatici (vedere paragrafo 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 baseline (>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 Cirantan 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 caratterizzata clinicamente da persistente debolezza dei muscoli prossimali ed elevati livelli sierici di creatin chinasi, durante il trattamento o dopo l'interruzione di rosuvastatina. Possono essere necessari test sierologici e neuromuscolari addizionali. Può essere richiesto un trattamento con agenti immunosoppressivi.

La somministrazione contemporanea di Cirantan 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 fibrato, compreso gemfibrozil, ciclosporina, acido nicotinic, 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, la combinazione di Cirantan e gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio, in termini di ulteriori modifiche dei livelli lipidici, ottenibile con l'uso combinato di Cirantan con fibrati o niacina deve essere attentamente valutato in relazione ai potenziali rischi che tali combinazioni comportano. L'uso concomitante della dose da 40 mg con fibrati è controindicato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Cirantan non deve essere somministrato a pazienti che manifestino una condizione acuta, grave che possa essere indicativa di miopatia o predisporre allo sviluppo di insufficienza renale secondaria a rhabdomiolisi (per esempio

sepsi, ipotensione, interventi chirurgici maggiori, traumi, gravi disturbi metabolici, endocrini ed elettrolitici o convulsioni non controllate).

Effetti a carico del fegato

Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, Cirantan deve essere usato con cautela nei pazienti che consumano eccessive quantità 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 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 Cirantan.

Razza

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

L'uso concomitante con inibitori delle proteasi non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Intolleranza al lattosio

Pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, carenza di lattasi o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

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 (affaticamento, 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, 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 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Ciclosporina: durante il trattamento concomitante con Cirantan e ciclosporina i valori di AUC di rosuvastatina erano, in media, 7 volte superiori a quelli osservati nei volontari sani (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione concomitante di Cirantan e di ciclosporina non ha avuto effetti sulla concentrazione plasmatica di ciclosporina.

Antagonisti della vitamina K: come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di Cirantan 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 Cirantan può comportare una diminuzione dell'INR. In queste situazioni, è opportuno effettuare un monitoraggio appropriato dell'INR.

Gemfibrozil e altri prodotti ipolipemizzanti: l'uso concomitante di Cirantan 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.

Ezetimibe: l'uso concomitante di Cirantan ed ezetimibe non ha comportato modifiche all'AUC o C_{max} di entrambi i prodotti. Tuttavia, un'interazione farmacodinamica, in termini di effetti indesiderati, tra Cirantan ed ezetimibe, non può essere esclusa (vedere paragrafo 4.4).

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. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione contemporanea nei volontari sani di 20 mg di rosuvastatina ed una combinazione di due inibitori delle proteasi (400 mg di lopinavir/100 mg ritonavir) è stata associata rispettivamente con un aumento approssimativo di due volte e cinque volte dell'AUC₍₀₋₂₄₎ e della C_{max} di rosuvastatina allo steady-state. Di conseguenza, l'uso concomitante di

rosuvastatina nei pazienti HIV in trattamento con inibitori delle proteasi non è raccomandato (vedere anche paragrafo 4.4).

Antiacidi: la somministrazione contemporanea di Cirantan 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 Cirantan. La rilevanza clinica di tale interazione non è stata studiata.

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

Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva (TOS): l'uso contemporaneo di Cirantan 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 Cirantan e farmaci per la terapia ormonale sostitutiva e pertanto un effetto simile non può essere escluso. Tuttavia, negli studi clinici tale combinazione è stata ampiamente utilizzata nelle donne ed è risultata ben tollerata.

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

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. 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). La somministrazione contemporanea di itraconazolo (un inibitore di CYP3A4) e di rosuvastatina ha comportato un aumento del 28% nell'AUC di rosuvastatina. Tale piccolo aumento non è da considerarsi clinicamente significativo.

Pertanto, non sono attese interazioni tra farmaci derivanti dal metabolismo mediato dal citocromo P450.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Cirantan è controindicato 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 Cirantan risulta in stato di gravidanza, il trattamento deve essere immediatamente sospeso.

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 sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari per Cirantan. Considerate le sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che Cirantan abbia effetti su tale capacità. Tuttavia si deve considerare che durante il trattamento si possono verificare vertigini quando si guida o si utilizzano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi rilevati con Cirantan sono generalmente lievi e transitori. Durante gli studi clinici controllati, meno del 4% dei pazienti trattati con Cirantan ha interrotto lo studio a causa di eventi avversi.

Le reazioni avverse sono classificate in: comuni (>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).

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni di ipersensibilità incluso angioedema.

Patologie endocrine

Comune: diabete mellito¹

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, capogiri.

Patologie gastrointestinali

Comune: stipsi, nausea, dolore addominale.

Raro: pancreatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: prurito, rash e orticaria.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia.

Raro: miopatia (compresa miosite) e rhabdomiolisi.

Patologie sistemiche

Comune: astenia.

¹ la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30kg/m², 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 Cirantan 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 ed in circa il 3% dei pazienti trattati con 40 mg. Un minore aumento nel passaggio da assenza o tracce a + è 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 Cirantan e i dati derivanti dagli studi clinici dimostrano che il numero di eventi è basso.

Effetti a carico della muscolatura scheletrica: nei pazienti trattati con Cirantan, 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 reductasi, 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.

Esperienza di Post Marketing

In aggiunta a quelle sopraindicate, sono state riportate per Cirantan le seguenti reazioni avverse durante il periodo post-marketing:

Patologie del sistema nervoso:

Molto raro: polineuropatia, perdita di memoria

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: tosse, dispnea

Patologie gastrointestinali

Non nota: diarrea

Patologie epatobiliari

Molto raro: ittero, epatite.

Raro: aumento delle transaminasi epatiche.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo.

Non nota: Sindrome di Stevens – Johnson.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Molto raro: artralgia

Non nota: miopatia necrotizzante immuno-mediata

Patologie renali ed urinarie

Molto raro: ematuria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non nota: edema

Con alcune statine sono stati riportati i seguenti eventi avversi:

depressione

disturbi del sonno, inclusa insonnia ed incubi

disfunzioni sessuali

casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, specialmente durante la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)

Patologie dei tendini, a volte complicate da rottura.

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 le dosi da 40 mg.

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 velocità 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.

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

Effetti farmacodinamici

Cirantan 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 1). Cirantan inoltre diminuisce i rapporti di LDL-C/HDL-C, colesterolo totale/HDL-C, colesterolo non HDL/HDL-C e ApoB/ApoA-I.

Tabella 1								
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 a Cirantan 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 clinica

Cirantan 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, Cirantan si è dimostrato 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 Cirantan 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 Cirantan 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 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 Cirantan 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, Cirantan ha dimostrato avere un effetto additivo nell'abbassare i livelli di trigliceridi quando utilizzato in combinazione con 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 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. La correlazione diretta tra la diminuzione del CIMT e la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari non è stata al momento dimostrata. La popolazione studiata nel METEOR è a basso rischio di malattia coronarica e non rappresenta la popolazione di riferimento di Cirantan 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 ed 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 pazienti-anni è 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 con un punteggio di rischio SCORE $\geq 5\%$ (9302 soggetti totali) al baseline è stata osservata una riduzione significativa dell'endpoint combinato comprendente morte per cause cardiovascolari, ictus ed 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 ed il 6,2% dei pazienti trattati con placebo ha interrotto l'assunzione del farmaco 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).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Metabolismo: 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 è di circa il 50% meno attivo di rosuvastatina, mentre la forma lattonica è 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 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.

Razza: 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.

Insufficienza renale: in uno studio condotto in soggetti con diverso grado di compromissione della funzionalità 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 compromissione della funzionalità 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.

Insufficienza epatica: in uno studio condotto su soggetti con diverso grado di compromissione della funzionalità epatica, non è stata rilevata alcuna evidenza di un'augmentata esposizione sistemica a rosuvastatina in soggetti con punteggio Child-Pugh ≤ 7 ; in due soggetti affetti da epatopatia molto grave (punteggio Child-Pugh di 8 e 9) è stato riscontrato un aumento dell'esposizione a rosuvastatina di 2 volte rispetto ai soggetti con punteggi Child-Pugh più bassi. Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child-Pugh > 9.

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, 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 ed 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

lattosio monoidrato

cellulosa microcristallina

calcio fosfato

crospovidone

magnesio stearato.

Rivestimento della compressa

lattosio monoidrato

ipromellosa

triacetina

titanio diossido (E171)

ferro ossido rosso (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Bliстер: conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale.

Contenitori in polietilene ad alta densità: conservare a temperatura inferiore a 30°C. Tenere il contenitore ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni: blister alluminio/alluminio da 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 e 100 compresse. Contenitori in polietilene ad alta densità (HDPE) da 30 e 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A.
Palazzo Volta
Via F. Sforza
Basiglio (MI)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cirantan10 mg

7 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882012/M
14 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882024/M
15 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882036/M
20 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882048/M
28 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882051/M
30 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882063/M
42 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882075/M
50 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882087/M
56 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882099/M
60 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882101/M
84 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882113/M
98 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882125/M
100 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882137/M
30 compresse rivestite con film in flacone – AIC: 035882152/M
100 compresse rivestite con film in flacone – AIC: 035882149/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Gennaio 2004/Novembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

5. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cirantan 20 mg compresse rivestite con film.

6. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio). Ogni compressa contiene 182,6 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Compressa di forma rotonda, di colore rosa, marcata con "ZD4522" e "20" su un lato e liscia sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento dell'ipercolesterolemia

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

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 ipolipidica 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.

Cirantan 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, così 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.

Prevenzioni 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).

Uso nei bambini

L'efficacia e la sicurezza nei bambini non sono ancora state stabilite. L'esperienza nella popolazione pediatrica è limitata a un numero ridotto di bambini (di età pari o superiore a 8 anni) affetti da ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote. Per tale motivo Cirantan non è al momento raccomandato per l'uso pediatrico.

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 insufficienza renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata.

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata (clearance della creatinina < 60 ml/min) la dose iniziale raccomandata è di 5 mg. La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti con compromissione

renale moderata. L'uso di Cirantan in pazienti con compromissione della funzionalità renale grave è controindicato a tutte le dosi (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 5.2).

Dosaggio in pazienti con compromissione della funzionalità epatica

In soggetti con punteggio Child-Pugh ≤ 7 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 . Cirantan è controindicato nei pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

Razza

Un'aumentata esposizione sistemica è stata osservata nei soggetti asiatici (vedere paragrafo 4.3, paragrafo 4.4 e paragrafo 5.2). In questi pazienti la dose iniziale raccomandata è di 5 mg.

La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti asiatici.

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).

4.3 Controindicazioni

Cirantan è controindicato:

- in pazienti con ipersensibilità alla rosuvastatina o ad uno degli eccipienti;
- 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 compromissione della funzionalità 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:

- compromissione della funzionalità renale moderata (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 Cirantan, 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 Cirantan, 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 una 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 di post-marketing, la frequenza di rabdomiolisi associata a Cirantan è più elevata con la dose da 40 mg.

Dosaggio della creatin chinasi

Il dosaggio della creatin chinasi (CK) non deve essere misurato 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 baseline ($>5 \times \text{ULN}$), deve essere effettuato un test di conferma entro 5-7 giorni. Se tale test conferma un valore basale di CK $>5 \times \text{ULN}$, il trattamento non deve essere iniziato.

Prima del trattamento

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

- compromissione della funzionalità 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;

- età >70 anni;
- casi in cui si può verificare un aumento dei livelli plasmatici (vedere paragrafo 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 baseline (>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 Cirantan 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 caratterizzata clinicamente da persistente debolezza dei muscoli prossimali ed elevati livelli sierici di creatinichinasi, durante il trattamento o dopo l'interruzione di rosuvastatina. Possono essere necessari test sierologici e neuromuscolari addizionali. Può essere richiesto un trattamento con agenti immunosoppressivi.

La somministrazione contemporanea di Cirantan 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 fibrato, 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, la combinazione di Cirantan e gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio, in termini di ulteriori modifiche dei livelli lipidici, ottenibile con l'uso combinato di Cirantan con fibrati o niacina deve essere attentamente valutato in relazione ai potenziali rischi che tali combinazioni comportano. L'uso concomitante della dose da 40 mg con fibrati è controindicato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Cirantan non deve essere somministrato a pazienti che manifestino una condizione acuta, grave che possa essere indicativa di miopatia o predisporre allo sviluppo di insufficienza renale secondaria a rhabdomiolisi (per esempio

sepsi, ipotensione, interventi chirurgici maggiori, traumi, gravi disturbi metabolici, endocrini ed elettrolitici o convulsioni non controllate).

Effetti a carico del fegato

Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, Cirantan deve essere usato con cautela nei pazienti che consumano eccessive quantità 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 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 Cirantan.

Razza

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

L'uso concomitante con inibitori delle proteasi non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Intolleranza al lattosio

Pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, carenza di lattasi o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

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 (affaticamento, 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>30kg/m², 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 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Ciclosporina: durante il trattamento concomitante con Cirantan e ciclosporina i valori di AUC di rosuvastatina erano, in media, 7 volte superiori a quelli osservati nei volontari sani (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione concomitante di Cirantan e di ciclosporina non ha avuto effetti sulla concentrazione plasmatica di ciclosporina.

Antagonisti della vitamina K: come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di Cirantan 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 Cirantan può comportare una diminuzione dell'INR. In queste situazioni, è opportuno effettuare un monitoraggio appropriato dell'INR.

Gemfibrozil e altri prodotti ipolipemizzanti: l'uso concomitante di Cirantan 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.

Ezetimibe: l'uso concomitante di Cirantan ed ezetimibe non ha comportato modifiche all'AUC o C_{max} di entrambi i prodotti. Tuttavia, un'interazione farmacodinamica, in termini di effetti indesiderati, tra Cirantan ed ezetimibe, non può essere esclusa (vedere paragrafo 4.4).

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. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione contemporanea nei volontari sani di 20 mg di rosuvastatina ed una combinazione di due inibitori delle proteasi (400 mg di lopinavir/100 mg ritonavir) è stata associata rispettivamente con un aumento approssimativo di due volte e cinque volte dell'AUC₍₀₋₂₄₎ e della C_{max} di

rosuvastatina allo steady-state. Di conseguenza, l'uso concomitante di rosuvastatina nei pazienti HIV in trattamento con inibitori delle proteasi non è raccomandato (vedere anche paragrafo 4.4).

Antiacidi: la somministrazione contemporanea di Cirantan 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 Cirantan. La rilevanza clinica di tale interazione non è stata studiata.

Eritromicina: l'uso concomitante di Cirantan 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.

Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva (TOS): l'uso contemporaneo di Cirantan 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 Cirantan e farmaci per la terapia ormonale sostitutiva e pertanto un effetto simile non può essere escluso. Tuttavia, negli studi clinici tale combinazione è stata ampiamente utilizzata nelle donne ed è risultata ben tollerata.

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

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. 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). La somministrazione contemporanea di itraconazolo (un inibitore di CYP3A4) e di rosuvastatina ha comportato un aumento del 28% nell'AUC di rosuvastatina. Tale piccolo aumento non è da considerarsi clinicamente significativo.

Pertanto, non sono attese interazioni tra farmaci derivanti dal metabolismo mediato dal citocromo P450.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Cirantan è controindicato 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 Cirantan risulta in stato di gravidanza, il trattamento deve essere immediatamente sospeso.

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 sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari per Cirantan. Considerate le sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che Cirantan abbia effetti su tale capacità. Tuttavia si deve considerare che durante il trattamento si possono verificare vertigini quando si guida o si utilizzano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi rilevati con Cirantan sono generalmente lievi e transitori. Durante gli studi clinici controllati, meno del 4% dei pazienti trattati con Cirantan ha interrotto lo studio a causa di eventi avversi.

Le reazioni avverse sono classificate in: comuni (>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).

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni di ipersensibilità incluso angioedema.

Patologie endocrine

Comune: diabete mellito¹

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, capogiri.

Patologie gastrointestinali

Comune: stipsi, nausea, dolore addominale.

Raro: pancreatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: prurito, rash e orticaria.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia.

Raro: miopatia (compresa miosite) e rhabdomiolisi.

Patologie sistemiche

Comune: astenia.

¹ la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², 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 Cirantan 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 ed in circa il 3% dei pazienti trattati con 40 mg. Un minore aumento nel passaggio da assenza o tracce a + è 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 Cirantan e i dati derivanti dagli studi clinici dimostrano che il numero di eventi è basso.

Effetti a carico della muscolatura scheletrica: nei pazienti trattati con Cirantan, 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.

Esperienza di Post Marketing

In aggiunta a quelle sopraindicate, sono state riportate per Cirantan le seguenti reazioni avverse durante il periodo post-marketing:

Patologie del sistema nervoso:

Molto raro: polineuropatia, perdita di memoria

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: tosse, dispnea

Patologie gastrointestinali

Non nota: diarrea

Patologie epatobiliari

Molto raro: ittero, epatite.

Raro: aumento delle transaminasi epatiche.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo.

Non nota: Sindrome di Stevens – Johnson.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Molto raro: artralgia

Non nota: miopatia necrotizzante immuno-mediata

Patologie renali ed urinarie

Molto raro: ematuria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non nota: edema

Con alcune statine sono stati riportati i seguenti eventi avversi:

depressione

disturbi del sonno, inclusa insonnia ed incubi

disfunzioni sessuali

casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, specialmente durante la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)

Patologie dei tendini, a volte complicate da rottura.

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.

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 velocità 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.

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

Effetti farmacodinamici

Cirantan 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 1). Cirantan inoltre diminuisce i rapporti di LDL-C/HDL-C, colesterolo totale/HDL-C, colesterolo non HDL/HDL-C e ApoB/ApoA-I.

Tabella 1		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 a Cirantan 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 clinica

Cirantan 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, Cirantan si è dimostrato 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 Cirantan 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 Cirantan 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 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 Cirantan 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, Cirantan ha dimostrato avere un effetto additivo nell'abbassare i livelli di trigliceridi quando

utilizzato in combinazione con 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 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. La correlazione diretta tra la diminuzione del CIMT e la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari non è stata al momento dimostrata. La popolazione studiata nel METEOR è a basso rischio di malattia coronarica e non rappresenta la popolazione di riferimento di Cirantan 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 ed 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 pazienti-anni è 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 con un punteggio di rischio SCORE $\geq 5\%$ (9302 soggetti totali) al baseline è stata osservata una riduzione significativa dell'endpoint combinato comprendente morte per cause cardiovascolari, ictus ed 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 ed il 6,2% dei pazienti trattati con placebo ha interrotto l'assunzione del farmaco 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).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Metabolismo: 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 è di circa il 50% meno attivo di rosuvastatina, mentre la forma lattonica è 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 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.

Razza: 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.

Insufficienza renale: in uno studio condotto in soggetti con diverso grado di compromissione della funzionalità 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 compromissione della funzionalità 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.

Insufficienza epatica: in uno studio condotto su soggetti con diverso grado di compromissione della funzionalità epatica, non è stata rilevata alcuna evidenza di un'aumentata esposizione sistemica a rosuvastatina in soggetti con punteggio Child-Pugh ≤ 7; in due soggetti affetti da epatopatia molto grave (punteggio Child-Pugh di 8 e 9) è stato riscontrato un aumento dell'esposizione a rosuvastatina di 2 volte rispetto ai soggetti con punteggi Child-Pugh più bassi. Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child-Pugh > 9.

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, 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 ed 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

lattosio monoidrato
cellulosa microcristallina
calcio fosfato
crospovidone
magnesio stearato.

Rivestimento della compressa

lattosio monoidrato
ipromellosa
triacetina
titanio diossido (E171)
ferro ossido rosso (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister: conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale.

Contenitori in polietilene ad alta densità: conservare a temperatura inferiore a 30°C. Tenere il contenitore ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni: blister alluminio/alluminio da 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 e 100 compresse. Contenitori in polietilene ad alta densità (HDPE) da 30 e 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A.
Palazzo Volta
Via F. Sforza
Basiglio (MI)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cirantan 20 mg

7 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882164/M
14 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882176/M
15 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882188/M
20 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882190/M
28 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882202/M
30 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882214/M
42 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882226/M
50 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882238/M
56 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882240/M
60 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882253/M
84 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882265/M
98 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882277/M
100 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882289/M
30 compresse rivestite con film in flacone – AIC: 035882291/M
100 compresse rivestite con film in flacone – AIC: 035882303/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Gennaio 2004/Novembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

7. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cirantan 40 mg compresse rivestite con film.

8. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio). Ogni compressa contiene 168,32 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Compressa di forma ovale, di colore rosa, marcata con "ZD4522" e "40" su un lato e liscia sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento dell'ipercolesterolemia

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

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 ipolipidica 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.

Cirantan 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, così 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.

Prevenzioni 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).

Uso nei bambini

L'efficacia e la sicurezza nei bambini non sono ancora state stabilite. L'esperienza nella popolazione pediatrica è limitata a un numero ridotto di bambini (di età pari o superiore a 8 anni) affetti da ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote. Per tale motivo Cirantan non è al momento raccomandato per l'uso pediatrico.

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 insufficienza renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata.

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata (clearance della creatinina < 60 ml/min) la dose iniziale raccomandata è di 5 mg. La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti con compromissione

renale moderata. L'uso di Cirantan in pazienti con compromissione della funzionalità renale grave è controindicato a tutte le dosi (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 5.2).

Dosaggio in pazienti con compromissione della funzionalità epatica

In soggetti con punteggio Child-Pugh ≤ 7 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 . Cirantan è controindicato nei pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

Razza

Un'aumentata esposizione sistemica è stata osservata nei soggetti asiatici (vedere paragrafo 4.3, paragrafo 4.4 e paragrafo 5.2). In questi pazienti la dose iniziale raccomandata è di 5 mg.

La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti asiatici.

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).

4.3 Controindicazioni

Cirantan è controindicato:

- in pazienti con ipersensibilità alla rosuvastatina o ad uno degli eccipienti;
- 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 compromissione della funzionalità 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:

- compromissione della funzionalità renale moderata (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 Cirantan, 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 Cirantan, 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 una 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 di post-marketing, la frequenza di rabdomiolisi associata a Cirantan è più elevata con la dose da 40 mg.

Dosaggio della creatin chinasi

Il dosaggio della creatin chinasi (CK) non deve essere misurato 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 baseline ($>5 \times \text{ULN}$), deve essere effettuato un test di conferma entro 5-7 giorni. Se tale test conferma un valore basale di CK $>5 \times \text{ULN}$, il trattamento non deve essere iniziato.

Prima del trattamento

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

- compromissione della funzionalità 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;

- età >70 anni;
- casi in cui si può verificare un aumento dei livelli plasmatici (vedere paragrafo 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 baseline (>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 Cirantan 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 caratterizzata clinicamente da persistente debolezza dei muscoli prossimali ed elevati livelli sierici di creatinichinasi, durante il trattamento o dopo l'interruzione di rosuvastatina. Possono essere necessari test sierologici e neuromuscolari addizionali. Può essere richiesto un trattamento con agenti immunosoppressivi.

La somministrazione contemporanea di Cirantan 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, la combinazione di Cirantan e gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio, in termini di ulteriori modifiche dei livelli lipidici, ottenibile con l'uso combinato di Cirantan con fibrati o niacina deve essere attentamente valutato in relazione ai potenziali rischi che tali combinazioni comportano. L'uso concomitante della dose da 40 mg con fibrati è controindicato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Cirantan non deve essere somministrato a pazienti che manifestino una condizione acuta, grave che possa essere indicativa di miopatia o predisporre allo sviluppo di insufficienza renale secondaria a rhabdomiolisi (per esempio

sepsi, ipotensione, interventi chirurgici maggiori, traumi, gravi disturbi metabolici, endocrini ed elettrolitici o convulsioni non controllate).

Effetti a carico del fegato

Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, Cirantan deve essere usato con cautela nei pazienti che consumano eccessive quantità 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 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 Cirantan.

Razza

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

L'uso concomitante con inibitori delle proteasi non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Intolleranza al lattosio

Pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, carenza di lattasi o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

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 (affaticamento, 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>30kg/m², 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 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Ciclosporina: durante il trattamento concomitante con Cirantan e ciclosporina i valori di AUC di rosuvastatina erano, in media, 7 volte superiori a quelli osservati nei volontari sani (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione concomitante di Cirantan e di ciclosporina non ha avuto effetti sulla concentrazione plasmatica di ciclosporina.

Antagonisti della vitamina K: come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di Cirantan 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 Cirantan può comportare una diminuzione dell'INR. In queste situazioni, è opportuno effettuare un monitoraggio appropriato dell'INR.

Gemfibrozil e altri prodotti ipolipemizzanti: l'uso concomitante di Cirantan 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.

Ezetimibe: l'uso concomitante di Cirantan ed ezetimibe non ha comportato modifiche all'AUC o C_{max} di entrambi i prodotti. Tuttavia, un'interazione farmacodinamica, in termini di effetti indesiderati, tra Cirantan ed ezetimibe, non può essere esclusa (vedere paragrafo 4.4).

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. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione contemporanea nei volontari sani di 20 mg di rosuvastatina ed una combinazione di due inibitori delle proteasi (400 mg di lopinavir/100 mg ritonavir) è stata associata rispettivamente con un aumento approssimativo di due volte e cinque volte dell'AUC₍₀₋₂₄₎ e della C_{max} di

rosuvastatina allo steady-state. Di conseguenza, l'uso concomitante di rosuvastatina nei pazienti HIV in trattamento con inibitori delle proteasi non è raccomandato (vedere anche paragrafo 4.4).

Antiacidi: la somministrazione contemporanea di Cirantan 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 Cirantan. La rilevanza clinica di tale interazione non è stata studiata.

Eritromicina: l'uso concomitante di Cirantan 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.

Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva (TOS): l'uso contemporaneo di Cirantan 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 Cirantan e farmaci per la terapia ormonale sostitutiva e pertanto un effetto simile non può essere escluso. Tuttavia, negli studi clinici tale combinazione è stata ampiamente utilizzata nelle donne ed è risultata ben tollerata.

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

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. 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). La somministrazione contemporanea di itraconazolo (un inibitore di CYP3A4) e di rosuvastatina ha comportato un aumento del 28% nell'AUC di rosuvastatina. Tale piccolo aumento non è da considerarsi clinicamente significativo.

Pertanto, non sono attese interazioni tra farmaci derivanti dal metabolismo mediato dal citocromo P450.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Cirantan è controindicato 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 Cirantan risulta in stato di gravidanza, il trattamento deve essere immediatamente sospeso.

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 sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari per Cirantan. Considerate le sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che Cirantan abbia effetti su tale capacità. Tuttavia si deve considerare che durante il trattamento si possono verificare vertigini quando si guida o si utilizzano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi rilevati con Cirantan sono generalmente lievi e transitori. Durante gli studi clinici controllati, meno del 4% dei pazienti trattati con Cirantan ha interrotto lo studio a causa di eventi avversi.

Le reazioni avverse sono classificate in: comuni (>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).

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni di ipersensibilità incluso angioedema.

Patologie endocrine

Comune: diabete mellito¹

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, capogiri.

Patologie gastrointestinali

Comune: stipsi, nausea, dolore addominale.

Raro: pancreatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: prurito, rash e orticaria.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia.

Raro: miopatia (compresa miosite) e rabdomiolisi.

Patologie sistemiche

Comune: astenia.

¹ la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², 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 Cirantan 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 ed in circa il 3% dei pazienti trattati con 40 mg. Un minore aumento nel passaggio da assenza o tracce a + è 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 Cirantan e i dati derivanti dagli studi clinici dimostrano che il numero di eventi è basso.

Effetti a carico della muscolatura scheletrica: nei pazienti trattati con Cirantan, 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 reductasi, 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.

Esperienza di Post Marketing

In aggiunta a quelle sopraindicate, sono state riportate per Cirantan le seguenti reazioni avverse durante il periodo post-marketing:

Patologie del sistema nervoso:

Molto raro: polineuropatia, perdita di memoria

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: tosse, dispnea

Patologie gastrointestinali

Non nota: diarrea

Patologie epatobiliari

Molto raro: ittero, epatite.

Raro: aumento delle transaminasi epatiche.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo.

Non nota: Sindrome di Stevens – Johnson.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Molto raro: artralgia

Non nota: miopatia necrotizzante immuno-mediata

Patologie renali ed urinarie

Molto raro: ematuria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non nota: edema

Con alcune statine sono stati riportati i seguenti eventi avversi:

depressione

disturbi del sonno, inclusa insonnia ed incubi

disfunzioni sessuali

casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, specialmente durante la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)

Patologie dei tendini, a volte complicate da rottura.

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

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 velocità 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.

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

Effetti farmacodinamici

Cirantan 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 1). Cirantan inoltre diminuisce i rapporti di LDL-C/HDL-C, colesterolo totale/HDL-C, colesterolo non HDL/HDL-C e ApoB/ApoA-I.

Tabella 1		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 a Cirantan 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 clinica

Cirantan 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, Cirantan si è dimostrato 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 Cirantan 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 Cirantan 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 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 Cirantan 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, Cirantan ha dimostrato avere un effetto additivo nell'abbassare i livelli di trigliceridi quando utilizzato in combinazione con 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 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. La correlazione diretta tra la diminuzione del CIMT e la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari non è stata al momento dimostrata. La popolazione studiata nel METEOR è a basso rischio di malattia coronarica e non rappresenta la popolazione di riferimento di Cirantan 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 ed 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 pazienti-anni è 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 con un punteggio di rischio SCORE $\geq 5\%$ (9302 soggetti totali) al baseline è stata osservata una riduzione significativa dell'endpoint combinato comprendente morte per cause cardiovascolari, ictus ed 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 ed il 6,2% dei pazienti trattati con placebo ha interrotto l'assunzione del farmaco 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).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Metabolismo: 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 è di circa il 50% meno attivo di rosuvastatina, mentre la forma lattonica è 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 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.

Razza: studi di farmacocinetica dimostrano un aumento di circa 2 volte dei valori mediani di AUC e Cmax 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 Cmax. Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato differenze clinicamente rilevanti nelle farmacocinetiche tra i gruppi caucasici e neri.

Insufficienza renale: in uno studio condotto in soggetti con diverso grado di compromissione della funzionalità 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 compromissione della funzionalità 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.

Insufficienza epatica: in uno studio condotto su soggetti con diverso grado di compromissione della funzionalità epatica, non è stata rilevata alcuna evidenza di un'aumentata esposizione sistemica a rosuvastatina in soggetti con punteggio Child-Pugh ≤ 7 ; in due soggetti affetti da epatopatia molto grave (punteggio Child-Pugh di 8 e 9) è stato riscontrato un aumento dell'esposizione a rosuvastatina di 2 volte rispetto ai soggetti con punteggi Child-Pugh più bassi. Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child-Pugh > 9.

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, 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 ed 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

lattosio monoidrato

cellulosa microcristallina

calcio fosfato

crospovidone

magnesio stearato.

Rivestimento della compressa

lattosio monoidrato

ipromellosa

triacetina

titanio diossido (E171)

ferro ossido rosso (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister: conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale.

Contenitori in polietilene ad alta densità: conservare a temperatura inferiore a 30°C. Tenere il contenitore ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni: blister alluminio/alluminio da 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 e 100 compresse. Contenitori in polietilene ad alta densità (HDPE) da 30 e 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A.
Palazzo Volta
Via F. Sforza
Basiglio (MI)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cirantan 40 mg

7 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882315/M
14 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882327/M
15 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882339/M
20 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882341/M
28 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882354/M
30 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882366/M
42 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882378/M
50 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882380/M
56 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882416/M
60 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882392/M
84 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882404/M
98 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882428/M
100 compresse rivestite con film in blister – AIC: 035882430/M
30 compresse rivestite con film in flacone – AIC: 035882442/M
100 compresse rivestite con film in flacone – AIC: 035882455/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Gennaio 2004/Novembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO