

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROSUVASTATINA EG 5 mg compresse rivestite con film  
ROSUVASTATINA EG 10 mg compresse rivestite con film  
ROSUVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film  
ROSUVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio).  
Eccipiente con effetto noto: ogni compressa contiene 41 mg di lattosio monoidrato.

10 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio).  
Eccipiente con effetto noto: ogni compressa contiene 83 mg di lattosio monoidrato.

20 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio).  
Eccipiente con effetto noto: ogni compressa contiene 165 mg di lattosio monoidrato.

40 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio).  
Eccipiente con effetto noto: ogni compressa contiene 330 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

ROSUVASTATINA EG 5 mg è disponibile in forma di compresse rivestite con film, di colore bianco, rotonde, biconvesse con un diametro di 5 mm.

ROSUVASTATINA EG 10 mg è disponibile in forma di compresse rivestite con film, di colore bianco, rotonde, biconvesse con un diametro di 7 mm.

ROSUVASTATINA EG 20 mg è disponibile in forma di compresse rivestite con film, di colore bianco, rotonde, biconvesse con un diametro di 9 mm.

ROSUVASTATINA EG 40 mg è disponibile in forma di compresse rivestite con film, di colore bianco, ovali, biconvesse con una lunghezza di 16,3 e uno spessore di 7,6 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

##### **Trattamento dell'ipercolesterolemia**

Adulti, adolescenti e bambini a partire dai 6 anni di età affetti da 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.

Adulti, adolescenti e bambini a partire dai 6 anni di età affetti da 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 degli eventi cardiovascolari maggiori in pazienti ad alto rischio per un primo evento cardiovascolare (vedere paragrafo 5.1), in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare il trattamento, il paziente deve essere sottoposto ad una dieta ipocolesterolemica standard, che deve essere mantenuta anche durante il trattamento. La dose deve essere scelta tenendo conto degli

obiettivi della terapia e della risposta del paziente, utilizzando le linee guida terapeutiche attualmente in uso.

ROSUVASTATINA EG può essere somministrato a qualsiasi ora del giorno, durante o lontano dai pasti.

### **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 (vedere sotto). Se necessario, può essere effettuato un aggiustamento al dosaggio superiore dopo 4 settimane (vedere paragrafo 5.1). Alla luce dell'aumento delle segnalazioni di reazioni avverse con la dose da 40 mg rispetto alle dosi più basse (vedere paragrafo 4.8), il passaggio al dosaggio massimo di 40 mg deve essere considerato solo in pazienti con ipercolesterolemia grave ad alto rischio cardiovascolare (in particolare quelli con ipercolesterolemia familiare) che con la dose di 20 mg non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici stabiliti e sui quali si effettueranno periodici controlli di monitoraggio (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda la supervisione di uno specialista in caso di somministrazione della dose da 40 mg.

### **Prevenzione degli eventi cardiovascolari**

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

### **Popolazione pediatrica**

L'uso in pediatria deve essere effettuato solo da specialisti.

Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni (stadio di Tanner < II-V).

Ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote

Nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, la dose iniziale abituale è di 5 mg al giorno.

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

L'aggiustamento del dosaggio deve essere effettuato in base alla risposta individuale e alla tollerabilità dei pazienti pediatrici, come previsto dalle raccomandazioni per i trattamenti pediatrici (vedere paragrafo 4.4). I bambini e gli adolescenti devono seguire una dieta standard per ridurre i livelli di colesterolo prima di iniziare il trattamento con rosuvastatina; tale dieta deve essere proseguita durante l'assunzione di rosuvastatina.

### Ipercolesterolemia familiare omozigote

Nei bambini da 6 a 17 anni di età con ipercolesterolemia familiare omozigote, la dose massima raccomandata è 20 mg una volta al giorno.

Si raccomanda una dose iniziale di 5 - 10 mg una volta al giorno a seconda dell'età, del peso e del precedente uso di statina. L'aggiustamento alla dose massima di 20 mg una volta al giorno deve essere effettuato in base alla risposta individuale e alla tollerabilità dei pazienti pediatrici, come previsto dalle raccomandazioni per i trattamenti pediatrici (vedere paragrafo 4.4). I bambini e gli adolescenti devono seguire una dieta standard per ridurre i livelli di colesterolo prima di iniziare il trattamento con rosuvastatina; tale dieta deve essere proseguita durante l'assunzione di rosuvastatina.

Esiste una limitata esperienza con dosi diverse da 20 mg in questa popolazione.

La compressa da 40 mg non è adatta per l'uso in pazienti pediatrici.

#### Bambini con meno di 6 anni

La sicurezza e l'efficacia dell'uso nei bambini di età inferiore ai 6 anni non sono state studiate. Per tale motivo l'impiego della rosuvastatina non è raccomandato nei bambini con meno di 6 anni di età.

#### **Uso negli 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.

#### **Posologia in pazienti con insufficienza renale**

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con danno renale da lieve a moderato.

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

#### **Posologia in pazienti con compromissione epatica**

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

#### **Etnia**

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

#### **Polimorfismo genetico**

È noto che specifici tipi di polimorfismi genetici possono determinare una maggiore esposizione alla rosuvastatina (vedere paragrafo 5.2). È raccomandata la somministrazione di dosi giornaliere inferiori di rosuvastatina nei pazienti che mostrano tali specifici polimorfismi.

#### **Posologia nei pazienti con fattori predisponenti alla miopatia**

La dose iniziale raccomandata per i pazienti con fattori predisponenti alla miopatia è di 5 mg (vedere paragrafo 4.4).

La dose da 40 mg è controindicata in alcuni di questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

#### **Terapia concomitante**

La rosuvastatina è un substrato per varie proteine di trasporto (ad es. OATP1B1 e BCRP). Il rischio di miopatia (inclusa rhabdomiolisi) aumenta quando la rosuvastatina viene somministrata in concomitanza con alcuni medicinali che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche della rosuvastatina a causa di interazioni con queste proteine di trasporto (ad esempio ciclosporina e alcuni inibitori della proteasi, tra cui le associazioni di ritonavir con atazanavir, lopinavir, e/o tipranavir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Quando possibile, si prendano in considerazione medicinali alternativi, e, se necessario, la sospensione temporanea della terapia con rosuvastatina. Nei casi in cui la co-somministrazione di questi medicinali e rosuvastatina è inevitabile, è necessario valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio del trattamento concomitante e considerare aggiustamenti del dosaggio della rosuvastatina (vedere paragrafo 4.5).

### **4.3. Controindicazioni**

La rosuvastatina è controindicata:

- nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;

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

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

- moderato danno renale (clearance della creatinina < 60 ml/min);
  - ipotiroidismo;
  - anamnesi personale o familiare di malattie muscolari ereditarie;
  - storia pregressa di tossicità muscolare con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi o fibrati;
  - abuso di alcool;
  - casi in cui possa verificarsi un aumento dei livelli plasmatici;
  - 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 dei reni

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

##### Effetti a carico della muscolatura scheletrica

Nei pazienti trattati con rosuvastatina, a tutte le dosi ed in particolare alle dosi maggiori di 20 mg, sono stati riportati effetti a carico della muscolatura scheletrica, es. mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiolisi. Sono stati riportati casi molto rari di rabdomiolisi con l'uso di ezetimibe in associazione con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. Non si può escludere un'interazione farmacodinamica (vedere paragrafo 4.5) e si raccomanda cautela nell'uso di questa associazione. Come per altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, nella fase post-marketing la frequenza di rabdomiolisi associata a rosuvastatina è più elevata con la dose da 40 mg.

##### Dosaggio della creatinichinasi

Il dosaggio della creatinichinasi (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 basale (> 5 x ULN), deve essere effettuato un test di conferma entro 5-7 giorni. Se tale test conferma un valore basale di CK >5 x ULN, il trattamento non deve essere iniziato.

##### Prima del trattamento

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

- danno renale;
- ipotiroidismo;
- anamnesi 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 paragrafi 4.2, 4.5 e 5.2);
- uso concomitante di fibrati.

In questi pazienti il rischio correlato al trattamento deve essere considerato in rapporto al possibile beneficio ed è raccomandato il monitoraggio clinico. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (> 5 x ULN), 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 ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) o se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani (anche se i livelli di CK sono  $\leq 5 \times \text{ULN}$ ). La ripresa della terapia con rosuvastatina o con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi deve essere riconsiderata se i sintomi scompaiono e i livelli di CK tornano alla normalità, utilizzando la dose più bassa e sotto stretto controllo medico. Nei pazienti asintomatici non è giustificato il monitoraggio di routine dei livelli di CK. Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immunomediata (IMNM) durante il trattamento o dopo l'interruzione di un trattamento con statine, inclusa la rosuvastatina. La IMNM è caratterizzata clinicamente da debolezza dei muscoli prossimali ed elevati livelli sierici di creatininchinasi, che persistono nonostante la sospensione del trattamento con le statine.

La somministrazione contemporanea di rosuvastatina ed altri farmaci in un piccolo numero di pazienti trattati negli studi clinici non ha evidenziato un aumento degli effetti a carico della muscolatura scheletrica. Tuttavia, nei pazienti sottoposti a terapia con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi somministrati insieme a derivati dell'acido fibrico, compreso gemfibrozil, ciclosporina, acido 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 rosuvastatina e gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio, in termini di ulteriori modifiche dei livelli lipidici, ottenibile con l'uso combinato di rosuvastatina con fibrati o niacina deve essere attentamente valutato in relazione ai potenziali rischi che tali combinazioni comportano. L'uso concomitante della dose da 40 mg con fibrati è controindicato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Rosuvastatina non deve essere co-somministrata con formulazioni sistemiche contenenti acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti dove l'uso di acido fusidico per via sistemica è considerato essenziale, il trattamento con statina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rhabdmiolisi (incluse alcune letali) in pazienti trattati con acido fusidico e statine in combinazione (vedere paragrafo 4.5). Il paziente deve essere avvertito di consultare immediatamente un medico se si avvertono sintomi di debolezza muscolare, dolore o dolorabilità.

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

In circostanze eccezionali, dove è necessario la somministrazione prolungata di acido fusidico per via sistemica, ad esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità della co-somministrazione di Rosuvastatina e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretto controllo medico.

Rosuvastatina non deve essere somministrata a pazienti che manifestino una condizione acuta, grave che possa essere indicativa di miopatia o predisporre allo sviluppo di insufficienza renale secondaria a rhabdmiolisi (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, rosuvastatina deve essere usata 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 con rosuvastatina 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 rosuvastatina.

### Etnia

Gli studi di farmacocinetica dimostrano un aumento dell'esposizione nei soggetti asiatici rispetto ai soggetti caucasici (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

### Inibitori della proteasi

È stata osservata una maggiore esposizione sistemica alla rosuvastatina nei pazienti trattati con rosuvastatina in concomitanza con vari inibitori della proteasi associati a ritonavir. Occorre prendere in considerazione sia il beneficio correlato alla riduzione dei lipidi con l'uso di rosuvastatina nei pazienti affetti da HIV trattati con inibitori della proteasi sia il potenziale aumento delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina quando si inizia e si alza gradualmente il dosaggio di rosuvastatina nei pazienti trattati con inibitori della proteasi. Si sconsiglia l'uso concomitante di alcuni inibitori della proteasi a meno che la dose di rosuvastatina non venga adattata (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

### Malattia interstiziale polmonare

Sono stati riportati casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare con alcune statine, specialmente durante terapia 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 una 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 alla terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6 - 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, 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 di diabete mellito riportata è stata 2,8% nel gruppo trattato con rosuvastatina e 2,3% nel gruppo trattato con placebo, soprattutto nei pazienti con glicemia a digiuno 5,6 - 6,9 mmol/l.

### Popolazione pediatrica

La valutazione della crescita lineare (altezza), del peso, dell'indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) e delle caratteristiche secondarie della maturazione sessuale secondo gli stadi di Tanner nella popolazione pediatrica di età compresa tra 6 e 17 anni trattata con rosuvastatina è limitata a un periodo di due anni. Dopo due anni di trattamento, non sono stati osservati effetti sulla crescita, sul peso corporeo, sull'indice di massa corporea o sulla maturazione sessuale (vedere paragrafo 5.1).

In uno studio clinico condotto su bambini e adolescenti trattati con rosuvastatina per 52 settimane, sono stati osservati più frequentemente incrementi di creatin chinasi (CK) > 10 volte il limite superiore di normalità e sintomi muscolari in seguito ad esercizio fisico o aumento dell'attività fisica rispetto a quanto riportato nelle sperimentazioni cliniche sugli adulti (vedere paragrafo 4.8).

### Intolleranza al lattosio

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

## **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Effetto dei medicinali co-somministrati sulla rosuvastatina

**Inibitori delle proteine di trasporto:** la rosuvastatina è un substrato per alcune proteine di trasporto, tra cui il trasportatore OATP1B1 dell'uptake epatico e il trasportatore d'efflusso BCRP. La somministrazione concomitante di rosuvastatina con medicinali che inibiscono queste proteine di trasporto può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina e un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5 Tabella 1).

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

**Inibitori della proteasi:** sebbene non sia noto l'esatto meccanismo dell'interazione, l'uso concomitante degli

inibitori delle proteasi può aumentare fortemente l'esposizione a rosuvastatina (vedere tabella 1). Ad esempio, in uno studio di farmacocinetica, la somministrazione contemporanea nei volontari sani di 10 mg di rosuvastatina e una combinazione di due inibitori delle proteasi (300 mg di atazanavir/100 mg ritonavir) è stata associata rispettivamente con un aumento approssimativo di tre volte e sette volte dell'AUC e della  $C_{max}$  di rosuvastatina. Può essere considerato l'uso concomitante di rosuvastatina e di alcune combinazioni di inibitori della proteasi dopo aver preso in attenta considerazione gli adattamenti del dosaggio di rosuvastatina sulla base del previsto aumento dell'esposizione a rosuvastatina (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5 Tabella 1).

**Gemfibrozil e altri medicinali ipolipemizzanti:** l'uso concomitante di rosuvastatina e gemfibrozil ha provocato un aumento di 2 volte della  $C_{max}$  e AUC della 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 1 g/die) di niacina (acido nicotinico) aumentano il rischio di miopatia quando somministrati in concomitanza con inibitori della HMG-CoA reduttasi, probabilmente perché possono causare 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 rosuvastatina 10 mg ed ezetimibe 10 mg ha comportato un aumento di 1,2 volte dell'AUC di rosuvastatina in pazienti ipercolesterolemici (Tabella 1). Un'interazione farmacodinamica, in termini di effetti indesiderati, tra rosuvastatina ed ezetimibe, non può essere esclusa (vedere paragrafo 4.4).

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

**Eritromicina:** l'uso concomitante di rosuvastatina e di eritromicina ha causato una diminuzione dell'AUC del 20% e una diminuzione della  $C_{max}$  di rosuvastatina del 30%. Tale interazione può essere causata dall'aumento della motilità intestinale provocata dall'eritromicina.

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

**Interazioni che richiedono l'aggiustamento del dosaggio di rosuvastatina (vedere anche tabella 1):** Quando è necessario somministrare rosuvastatina con altri medicinali noti per aumentare l'esposizione a rosuvastatina, le dosi di rosuvastatina devono essere adattate. Iniziare con una dose da 5 mg una volta al giorno di rosuvastatina se si prevede che l'aumento dell'esposizione (AUC) sia circa di 2 volte o superiore. La dose massima giornaliera di rosuvastatina deve essere adattata in modo tale che l'attesa esposizione a rosuvastatina non superi quella di una dose giornaliera di 40 mg di rosuvastatina assunta senza medicinali di interazione, ad esempio, una dose di 20 mg di rosuvastatina con gemfibrozil (aumento di 1,9 volte), e una dose di 10 mg di rosuvastatina con combinazione di ritonavir/atazanavir (aumento di 3,1 volte).

**Tabella 1. Effetto dei farmaci co-somministrati sull'esposizione a rosuvastatina (AUC; in ordine decrescente di intensità) sulla base di studi clinici pubblicati**

Regime posologico del farmaco di interazione	Regime posologico di rosuvastatina	Alterazione dell'AUC* della rosuvastatina
Ciclosporina 75 mg BID - 200 mg BID, 6 mesi	10 mg OD, 10 giorni	7,1 volte ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 giorni	10 mg, dose singola	3,1 volte ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 giorni	10 mg, dose singola	2,8 volte ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 giorni	20 mg OD, 7 giorni	2,1 volte ↑
Clopidogrel 300 mg dose da	20 mg, dose singola	2 volte ↑

carico, seguita da 75 mg alle 24 ore		
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	80 mg, dose singola	1,9 volte ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 giorni	10 mg, dose singola	1,6 volte ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 giorni	10 mg OD, 7 giorni	1,5 volte ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 giorni	10 mg, dose singola	1,4 volte ↑
Dronedarone 400 mg BID	Non disponibile	1,4 volte ↑
Itraconazolo 200 mg OD, 5 giorni	10 mg, dose singola	1,4 volte ↑**
Ezetimibe 10 mg OD, 14 giorni	10 mg OD, 14 giorni	1,2 volte ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 giorni	10 mg, dose singola	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 giorni	40 mg, 7 giorni	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 giorni	10 mg, dose singola	↔
Fenofibrato 67 mg TID, 7 giorni	10 mg, 7 giorni	↔
Rifampicina 450 mg OD, 7 giorni	20 mg, dose singola	↔
Ketoconazolo 200 mg BID, 7 giorni	80 mg, dose singola	↔
Fluconazolo 200 mg OD, 11 giorni	80 mg, dose singola	↔
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	80 mg, dose singola	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 giorni	20 mg, dose singola	47% ↓
Regorafenib 160 mg OD, 14 giorni	5 mg, dose singola	3,8 volte ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, dose singola	2,7 volte ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 giorni	5 mg, dose singola	2,6 volte ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 giorni	10 mg, dose singola	2,3 volte ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 giorni	5 mg OD, 7 giorni	2,2 volte ↑

\* I dati forniti come alterazione per x-volte rappresentano un semplice rapporto tra somministrazione combinata e somministrazione di rosuvastatina da sola. I dati forniti come variazione percentuale rappresentano la differenza percentuale rispetto alla somministrazione di rosuvastatina da sola. L'aumento è indicato con "↑", nessuna variazione con "↔", la diminuzione con "↓".

\*\* Sono stati condotti diversi studi di interazione con diversi dosaggi di rosuvastatina, la tabella mostra il rapporto più significativo.

OD = una volta al giorno; BID = due volte al giorno; TID = tre volte al giorno; QID = quattro volte al giorno.

#### Effetto della rosuvastatina sui medicinali co-somministrati

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

**Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva (TOS):** l'uso contemporaneo di rosuvastatina e di contraccettivi orali ha causato un aumento delle concentrazioni plasmatiche (AUC) di etinil estradiolo e di



norgestrel rispettivamente del 26% e 34%. Tale aumento dei livelli plasmatici deve essere tenuto in considerazione nella scelta delle dosi di contraccettivo orale. Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti che assumono contemporaneamente rosuvastatina e farmaci per la terapia ormonale sostitutiva e pertanto un effetto simile non può essere escluso. Tuttavia, negli studi clinici tale combinazione è stata ampiamente utilizzata nelle donne ed è risultata ben tollerata.

#### **Altri medicinali:**

##### **Digossina**

Sulla base di dati ottenuti da studi specifici di interazione, non sono attese interazioni clinicamente rilevanti con digossina.

##### **Acido fusidico**

Non sono stati condotti studi di interazione fra rosuvastatina e acido fusidico. Il rischio di miopatia, inclusa rhabdmiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica con statine. Il meccanismo di questa interazione (se sia farmacodinamica o farmacocinetica, o entrambe) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rhabdmiolisi (comprese alcune letali) in pazienti in trattamento con questa combinazione.

Se è necessario il trattamento con acido fusidico per via sistemica, il trattamento con rosuvastatina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. **Vedere anche paragrafo 4.4.**

**Popolazione pediatrica:** sono stati condotti studi di interazione esclusivamente negli adulti. Non è nota l'entità delle interazioni nella popolazione pediatrica.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

Rosuvastatina è controindicata durante la gravidanza e l'allattamento.

Le donne in età fertile devono adottare idonee misure contraccettive.

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

La 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 rosuvastatina. Considerate le sue proprietà farmacodinamiche, è tuttavia improbabile che rosuvastatina abbia effetti su tali capacità. Si tenga in considerazione che durante il trattamento si possono verificare capogiri quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

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

##### Tabella delle reazioni avverse

Sulla base di dati derivanti da studi clinici e di una vasta esperienza post-marketing è stata redatta la seguente tabella che presenta il profilo delle reazioni avverse per rosuvastatina. Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate in base alla frequenza e alla classificazione per organi e sistemi (SOC).

La frequenza degli effetti indesiderati è classificata in base alla seguente convenzione: comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 2. Reazioni avverse basate sui dati derivanti da studi clinici e dall'esperienza post-marketing**

<b>Classificazioni per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			Trombocitopenia		
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			Reazioni di ipersensibilità incluso angioedema		
<i>Patologie endocrine</i>	Diabete mellito <sup>1</sup>				
<i>Disturbi psichiatrici</i>					Depressione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea Capogiri			Polineuropatia Perdita di memoria	Neuropatia periferica Disturbi del sonno (inclusa insonnia e incubi)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>					Tosse Dispnea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Stipsi Nausea Dolore addominale		Pancreatite		Diarrea
<i>Patologie epatobiliari</i>			Aumento dei livelli delle transaminasi epatiche	Ittero Epatite	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Prurito Eruzione cutanea Orticaria			Sindrome di Stevens-Johnson
<i>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</i>	Mialgia		Miopatia (inclusa miosite) Rabdomiolisi Sindrome simil-lupoide Lacerazione muscolare	Artralgia	Disturbi ai tendini, talvolta associati a rottura Miopatia necrotizzante immunomediata
<i>Patologie renali e urinarie</i>				Ematuria	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>				Ginecomastia	
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Astenia				Edema

<sup>1</sup> la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

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

**Effetti a carico del rene:** in pazienti trattati con rosuvastatina è stata riscontrata proteinuria, per lo più di origine tubulare, rilevata con il dipstick test. Il passaggio delle proteine nelle urine da assenza di proteine o tracce a ++ ed oltre è stato riscontrato in meno dell'1% dei pazienti talora durante il trattamento con 10 e 20 mg 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 a tutt'oggi alcun nesso di causalità tra proteinuria e malattia renale acuta o progressiva.

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

Un aumento dose-correlato dei livelli di CK è stato osservato in pazienti che assumevano rosuvastatina; nella maggior parte dei casi, si trattava di aumenti lievi, asintomatici e transitori. In caso di alti livelli di CK (> 5 x ULN), 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.

I seguenti eventi avversi sono stati segnalati con alcune statine:

- Disfunzione sessuale
- Casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, specialmente durante la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).

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

#### **Popolazione pediatrica:**

In uno studio clinico condotto su bambini e adolescenti trattati con rosuvastatina per 52 settimane, sono stati osservati più frequentemente incrementi di creatinichinasi (CK) > 10 volte il limite superiore di normalità e sintomi muscolari in seguito ad esercizio fisico o aumento dell'attività fisica rispetto a quanto riportato nelle sperimentazioni cliniche sugli adulti (vedere paragrafo 4.4). Per il resto, il profilo di sicurezza della rosuvastatina è risultato simile nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

### **4.9. Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agenti ipolipemizzanti, non associati; inibitori della HMG-CoA reduttasi  
Codice ATC: C10A A07

### **Meccanismo d'azione**

La 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.

La 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 e LDL.

### Effetti farmacodinamici

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

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

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

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

### Efficacia e sicurezza clinica

La rosuvastatina è efficace negli adulti affetti da ipercolesterolemia, con e senza ipertrigliceridemia, indifferentemente dall'etnia, dal sesso o dall'età e in popolazioni speciali quali i diabetici o i pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare.

In base ai dati raccolti negli studi di fase III, rosuvastatina 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 10 mg ha raggiunto gli obiettivi di LDL-C indicati in tali linee guida (<3 mmol/l).

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

In uno studio in aperto con titolazione forzata della dose, è stata valutata la risposta al trattamento con rosuvastatina alle dosi di 20-40 mg in 42 pazienti (inclusi 8 pazienti pediatrici) affetti da ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote. Nella popolazione complessiva la riduzione media dei livelli di LDL-C è stata pari al 22%.

In studi clinici condotti su un numero limitato di pazienti, rosuvastatina ha dimostrato 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 coronaria (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 rosuvastatina 40 mg. La dose da 40 mg deve essere prescritta unicamente a pazienti con ipercolesterolemia grave ad alto rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 4.2).

Nello studio “Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin” (JUPITER), l'effetto della rosuvastatina sull'insorgenza di eventi cardiovascolari aterosclerotici maggiori è stato valutato in 17.802 uomini (di età  $\geq 50$  anni) e donne (di età  $\geq 60$  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 basale è stata osservata una riduzione significativa dell'endpoint combinato comprendente morte per eventi 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 (9302 soggetti totali) ad alto rischio con un punteggio di rischio SCORE  $\geq 5\%$  al basale (estrapolato per includere soggetti con più di 65 anni) 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 eruzione cutanea (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: infezione delle vie urinarie (8,7% con rosuvastatina, 8,6% con placebo), rinfaringite (7,6% con rosuvastatina, 7,2% con placebo), mal di schiena (7,6% con rosuvastatina, 6,9% con placebo) e mialgia (7,6% con rosuvastatina, 6,6% con placebo).

### **Popolazione pediatrica**

In un studio in doppio cieco, randomizzato, multicentrico, controllato con placebo, della durata di 12 settimane ( $n = 176$ , 97 maschi e 79 femmine), seguito da una fase di titolazione della dose di rosuvastatina di 40 settimane ( $n = 173$ , 96 maschi e 77 femmine), in aperto, i pazienti di età compresa tra 10 e 17 anni di età (grado II–V nella scala della crescita di Tanner, le femmine almeno 1 anno post-menarca) con ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote hanno ricevuto rosuvastatina 5, 10 o 20 mg o placebo ogni giorno per 12 settimane e poi tutti hanno ricevuto rosuvastatina ogni giorno per 40 settimane. All'inizio dello studio, circa il 30% dei pazienti aveva 10-13 anni e circa il 17%, 18%, 40%, e il 25% erano, rispettivamente, di grado II, III, IV e V nella scala della crescita di Tanner.

Il colesterolo LDL è stato ridotto dalla rosuvastatina alle dosi di 5, 10 e 20 mg rispettivamente del 38,3%, 44,6% e 50,0% rispetto alla riduzione dello 0,7% ottenuta con il placebo.

Alla fine delle 40 settimane di titolazione in aperto mirante al raggiungimento degli obiettivi terapeutici stabiliti, in cui il dosaggio è stato aumentato fino ad un massimo di 20 mg una volta al giorno, 70 dei 173 pazienti (40,5%) hanno raggiunto l'obiettivo stabilito di avere livelli di LDL-C inferiori a 2,8 mmol/l.

Dopo 52 settimane di trattamento, non sono stati osservati effetti sulla crescita, sul peso corporeo, sull'indice di massa corporea o sulla maturazione sessuale (vedere paragrafo 4.4). Questo studio ( $n = 176$ ) non era adatto per il confronto dei rari eventi avversi al farmaco.

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

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

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

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

La rosuvastatina è stata studiata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo multicentrico, cross-over con 20 mg una volta al giorno versus placebo in 14 bambini e adolescenti (di età compresa tra 6 e 17 anni) con ipercolesterolemia familiare omozigote. Lo studio ha incluso una fase attiva di dieta alimentare di 4 settimane durante la quale i pazienti sono stati trattati con rosuvastatina 10 mg, una fase di crossover che consisteva in un periodo di trattamento di 6 settimane con rosuvastatina 20 mg preceduto o seguito da un periodo di trattamento con placebo di 6 settimane e una fase di mantenimento di 12 settimane durante la quale tutti i pazienti sono stati trattati con rosuvastatina 20 mg. I pazienti che hanno partecipato allo studio su ezetimibe o aferesi terapeutica hanno continuato il trattamento durante tutto lo studio.

Una riduzione statisticamente significativa (p = 0,005) di colesterolo LDL (22,3%, 85,4 mg/dl o 2,2 mmol/l) è stata osservata dopo 6 settimane di trattamento con rosuvastatina 20 mg versus placebo. Sono state osservate riduzioni statisticamente significative di colesterolo totale (20,1%, p = 0,003), colesterolo non-HDL (22,9%, p = 0,003) e ApoB (17,1%, p = 0,024). Sono state osservate riduzioni anche in trigliceridi, colesterolo LDL/colesterolo HDL, colesterolo totale/colesterolo HDL, colesterolo non-HDL/colesterolo HDL e ApoB/ApoA-1 dopo 6 settimane di trattamento con rosuvastatina 20 mg versus placebo. La riduzione del colesterolo LDL dopo 6 settimane di trattamento con rosuvastatina 20 mg dopo 6 settimane di trattamento con placebo è stata mantenuta in 12 settimane di terapia continua.

Nei 7 pazienti bambini e adolescenti valutati (di età compresa tra 8 e 17 anni) dello studio di titolazione forzata in aperto con ipercolesterolemia familiare omozigote (vedere sopra), la riduzione percentuale di colesterolo LDL (21,0%), colesterolo totale (19,2%) e colesterolo non-HDL (21,0%) rispetto al basale dopo 6

settimane di trattamento con rosuvastatina 20 mg era coerente con quella osservata nello studio sopra indicato nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

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

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

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

**Distribuzione:** la 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 della rosuvastatina è di circa 134 l. Circa il 90% della rosuvastatina è legato alle proteine plasmatiche, prevalentemente all'albumina.

**Metabolismo:** la rosuvastatina viene metabolizzata in maniera limitata (circa il 10%). Studi sul metabolismo in vitro su epatociti umani indicano che la 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 50% meno attivo di rosuvastatina, mentre la forma lattonica è considerata clinicamente inattiva. La rosuvastatina è responsabile per più del 90% dell'attività di inibizione dell'HMG-CoA reduttasi circolante.

**Escrezione:** la 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 di eliminazione plasmatica è di circa 19 ore e non aumenta 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 della rosuvastatina.

**Linearità:** l'esposizione sistemica della 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 della rosuvastatina negli adulti. L'esposizione nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote sembra essere simile o inferiore rispetto a quella nei pazienti adulti con dislipidemia (vedere "Popolazione pediatrica" di seguito).

**Etnia:** studi di farmacocinetica dimostrano un aumento di circa 2 volte dei valori mediani di AUC e  $C_{max}$  nei soggetti asiatici (giapponesi, cinesi, filippini, vietnamiti e coreani) rispetto ai 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 danno renale, la presenza di una patologia renale da lieve a moderata non ha avuto alcuna influenza sulle concentrazioni plasmatiche della rosuvastatina o del metabolita N-desmetil. In soggetti affetti da grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min) si è riscontrato un aumento della concentrazione plasmatica del farmaco di 3 volte e del metabolita N-desmetil di 9 volte rispetto ai volontari sani. In soggetti in emodialisi, le concentrazioni plasmatiche allo steady-state erano circa il 50% maggiori rispetto a quelle dei volontari sani.

**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  $\leq 7$ ; in due soggetti con punteggio Child-Pugh di 8 e 9 è

stato riscontrato un aumento dell'esposizione sistemica a rosuvastatina di almeno 2 volte rispetto ai soggetti con punteggi Child-Pugh più bassi. Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child- Pugh > 9.

**Polimorfismo genetico:** la disposizione degli inibitori della HMG-CoA reduttasi, inclusa la rosuvastatina, coinvolge le proteine di trasporto OATP1B1 e BCRP. Nei pazienti con i polimorfismi genetici SLCO1B1 (OATP1B1) e/o ABCG2 (BCRP) sussiste il rischio di una maggiore esposizione alla rosuvastatina. Polimorfismi individuali di SLCO1B1 c.521CC e ABCG2 c.421AA sono associati con una maggiore esposizione a rosuvastatina (AUC) rispetto ai genotipi SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Questa specifica genotipizzazione non è stabilita nella pratica clinica, ma per i pazienti che risultano avere questi tipi di polimorfismi, si raccomanda la somministrazione giornaliera di una dose inferiore di rosuvastatina.

**Popolazione pediatrica:** due studi farmacocinetici con rosuvastatina (somministrata in compresse) in pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare eterozigote di età fra 10 e 17 anni o tra 6 e 17 anni (per un totale di 214 pazienti) ha dimostrato che l'esposizione nei pazienti pediatrici è comparabile o inferiore a quella nei pazienti adulti. L'esposizione a rosuvastatina è stata prevedibile rispetto al dosaggio e al tempo durante un periodo di due anni.

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale carcinogenico. Test specifici per gli effetti sull'hERG non sono stati valutati. Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma viste negli animali a livelli di esposizione simili a quelli clinici, sono state le seguenti: in studi di tossicità a dosi ripetute sono state osservate modifiche istopatologiche del fegato, probabilmente a causa dell'azione farmacologica della 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  
Povidone K 30  
Crospovidone tipo A  
Cellulosa, in polvere  
Copovidone  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa:

Alcool polivinilico  
Macrogol (MW 3350)  
Titanio diossido (E171)  
Talco

### 6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3. Periodo di validità

30 mesi.

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.  
Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore



Le compresse sono fornite in blister realizzati con una pellicola combinata di OPA-Alu-PVC sigillata con un foglio di alluminio.

I blister nelle confezioni contengono

5 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50x1 (dosi singole), 50, 60, 90, 98, 100, 154, 196, 252 compresse rivestite con film.

10 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50x1 (dosi singole), 50, 60, 90, 98, 100, 154, 196, 252 compresse rivestite con film.

20 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50x1 (dosi singole), 50, 60, 90, 98, 100, 154, 196, 252 compresse rivestite con film.

40 mg: 28, 30, 50x1 (dosi singole), 90, 98, 100, 154, 196, 252 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia 6 – 20136 Milano

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043418019 - "5 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418021 - "5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418033 - "5 mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418045 - "5 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418058 - "5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418060 - "5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418072 - "5 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418084 - "5 mg compresse rivestite con film" 50 x 1 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418096 - "5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418108 - "5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418110 - "5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418122 - "5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418134 - "5 mg compresse rivestite con film" 154 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418146 - "5 mg compresse rivestite con film" 196 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418159 - "5 mg compresse rivestite con film" 252 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418161 - "10 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418173 - "10 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418185 - "10 mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418197 - "10 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418209 - "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418211 - "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418223 - "10 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418235 - "10 mg compresse rivestite con film" 50 x 1 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418247 - "10 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418250 - "10 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418262 - "10 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418274 - "10 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418286 - "10 mg compresse rivestite con film" 154 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418298 - "10 mg compresse rivestite con film" 196 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418300 - "10 mg compresse rivestite con film" 252 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418312 - "20 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418324 - "20 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418336 - "20 mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418348 - "20 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418351 - "20 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

043418363 - "20 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418375 - "20 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418387 - "20 mg compresse rivestite con film" 50 x 1 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418399 - "20 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418401 - "20 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418413 - "20 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418425 - "20 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418437 - "20 mg compresse rivestite con film" 154 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418449 - "20 mg compresse rivestite con film" 196 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418452 - "20 mg compresse rivestite con film" 252 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418464 - "40 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418476 - "40 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418488 - "40 mg compresse rivestite con film" 50 x 1 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418490 - "40 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418502 - "40 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418514 - "40 mg compresse rivestite con film" 154 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418526 - "40 mg compresse rivestite con film" 196 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418538 - "40 mg compresse rivestite con film" 252 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
043418540 - "40 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

25 Febbraio 2016

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

-