

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rosuvastatina Alter 5 mg, compresse rivestite con film.
Rosuvastatina Alter 10 mg, compresse rivestite con film.
Rosuvastatina Alter 20 mg, compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rosuvastatina Alter 5 mg, compresse rivestite con film:
Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio).
Eccipiente con effetti noti: 57,414 mg di lattosio monoidrato.

Rosuvastatina Alter 10 mg, compresse rivestite con film:
Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio).
Eccipiente con effetti noti: 114,828 mg di lattosio monoidrato.

Rosuvastatina Alter 20 mg, compresse rivestite con film:
Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio). Eccipiente con effetti noti: 229,656 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

5 mg: compresse rivestite con film, di colore bianco, rotonde, biconvesse, senza linea di incisione.
10 mg: compresse rivestite con film, di colore bianco, rotonde, biconvesse, con una linea di incisione su un lato. La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.
20 mg: compresse rivestite con film, di colore bianco, rotonde, biconvesse con una croce incisa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipercolesterolemia

Adulti, adolescenti e bambini dall'età di 6 anni, con ipercolesterolemia primaria (tipo IIa, inclusa l'ipercolesterolemia familiare eterozigote) o con 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 risultino appropriati.

Prevenzione degli eventi cardiovascolari

Prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori in pazienti considerati 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 personalizzata, tenendo conto degli obiettivi della terapia e della risposta del paziente, tenendo conto delle linee guida terapeutiche in uso.

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 trattati in precedenza 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 di colesterolo del paziente e il rischio cardiovascolare futuro, così come il rischio potenziale di reazioni avverse (vedi sotto). Se necessario, un adeguamento 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 ai dosaggi più bassi (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.

Rosuvastatina può essere somministrata in qualsiasi momento della giornata, con o senza cibo.

Prevenzioni degli eventi cardiovascolari

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

Popolazione pediatrica

L'uso pediatrico deve essere seguito esclusivamente da uno specialista.

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

- 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 dosaggi 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 di dose abituale è compreso fra 5 e 20 mg per via orale, una volta al giorno. La sicurezza e l'efficacia di dosaggi superiori a 20 mg non sono state studiate in questa popolazione.

Nei pazienti pediatrici, l'adattamento del dosaggio deve essere effettuato in base alla risposta individuale e alla tollerabilità, come previsto dalle raccomandazioni relativi ai trattamenti pediatrici (vedere paragrafo 4.4). I bambini e gli adolescenti devono seguire una dieta standard al fine di ridurre i livelli di colesterolo prima, di iniziare il trattamento con rosuvastatina; tale dieta deve essere proseguita durante il trattamento con rosuvastatina. L'esperienza nei bambini con ipercolesterolemia familiare omozigote è limitata ad un piccolo numero di bambini di età compresa tra 8 e 17 anni.

Le compresse da 40 mg non sono adatte per l'uso in pazienti pediatrici.

Bambini di età inferiore a 6 anni

La sicurezza e l'efficacia relative all'uso nei bambini di età inferiore ai 6 anni non sono state studiate. Pertanto l'uso di rosuvastatina va evitato nei bambini di età inferiore a 6 anni.

Uso nei pazienti anziani

Nei pazienti di età superiore ai 70 anni, la dose iniziale raccomandata è di 5 mg (vedere paragrafo 4.4).

Non sono necessari altri adeguamenti posologici in funzione dell'età.

Dosaggio in pazienti con insufficienza renale

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

Dosaggio in pazienti con compromissione epatica

Nei soggetti con punteggio Child-Pugh pari a 7 o inferiore, non è stata osservata un' aumentata esposizione sistemica a rosuvastatina, cosa che è stata invece osservata nei soggetti con punteggio Child-Pugh di 8 e 9 (vedere paragrafo 5.2). In questi pazienti deve essere presa in considerazione una valutazione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4). Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child-Pugh superiore a 9. Rosuvastatina Alter è controindicato nei pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

Etnia

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

Polimorfismi genetici

È noto che specifiche tipologie di polimorfismi genetici possono portare ad un aumento dell'esposizione a rosuvastatina (vedere paragrafo 5.2).

A quei pazienti che hanno tali specifiche tipologie di polimorfismi, va somministrata una dose giornaliera di rosuvastatina più bassa.

Dosaggio nei pazienti con fattori predisponenti alla miopatia

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

Terapia concomitante

Rosuvastatina è un substrato per diverse proteine di trasporto (ad es. OATP1B1 e BCRP). Il rischio di miopatia (inclusa la rhabdomiolisi) aumenta quando Rosuvastatina Alter viene somministrato in concomitanza con determinati medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di rosuvastatina a causa delle interazioni con tali trasportatori proteici (ad es. ciclosporina e certi inibitori delle proteasi ~~ehe included~~ le combinazioni di ritonavir con atazanavir, lopinavir, e/o tipranavir; vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Quando possibile, devono essere presi in considerazione medicinali alternativi, e, se necessario, la temporanea interruzione della terapia con rosuvastatina. In situazioni in cui la co-somministrazione di questi medicinali con rosuvastatina è inevitabile, il beneficio e il rischio del trattamento concomitante e gli adeguamenti del dosaggio di rosuvastatina devono essere considerati con attenzione (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Rosuvastatina Alter è controindicato:

- in pazienti con ipersensibilità a rosuvastatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.;
- in pazienti con malattia epatica in fase attiva, inclusi inspiegabili, persistenti aumenti dei livelli delle transaminasi sieriche e qualsiasi aumento delle transaminasi sieriche oltre 3 volte il limite superiore di normalità (ULN);
- in pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min);
- in pazienti con miopatia;
- in pazienti trattati contemporaneamente con ciclosporina;
- durante la gravidanza e l'allattamento e nelle donne in età fertile che non usano idonee misure contraccettive. La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti con fattori predisponenti per miopatia/rhabdomiolisi. Questi fattori includono:
 - moderato danno renale (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 con fibrati;
 - abuso di alcol;
 - condizioni che possono determinare un aumento dei livelli plasmatici del farmaco;
 - pazienti giapponesi e cinesi;
 - uso concomitante di fibrati;

(vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Effetti a carico del rene

In pazienti trattati con alte dosi di rosuvastatina, in particolare con 40 mg, è stata osservata proteinuria, per lo più di origine tubulare, rilevata con strisce reattive (dipstick test) e che nella maggior parte dei casi è stata transitoria o intermittente. La proteinuria non è risultata predittiva di danno renale acuto o progressivo (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti trattati con una dose di 40 mg, e durante i controlli di routine, deve essere presa in considerazione, 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 osservati effetti a carico della muscolatura scheletrica, es., mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiolisi. Sono stati osservati 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 tale associazione.

Come per altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, nella fase successiva alla immissione in commercio, la frequenza di rabdomiolisi associata a Rosuvastatina Alter 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 basale ($> 5xULN$), deve essere effettuato un test di conferma entro 5-7 giorni. Se tale test conferma un valore basale di CK $> 5xULN$, il trattamento non deve essere iniziato.

Prima del trattamento

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

- danno renale;
- ipotiroidismo;
- storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie;
- storia di tossicità muscolare con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi o con fibrati;
- abuso di alcol;
- 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 basale ($>5xULN$), il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento

Si deve chiedere ai pazienti di comunicare immediatamente la comparsa di dolore muscolare, debolezza o crampi inspiegabili, in particolar modo se associati a malessere o febbre. In questi pazienti devono essere misurati i livelli di CK. Il trattamento deve essere interrotto in caso di aumenti rilevanti di CK ($> 5xULN$), o se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani (anche se i livelli di CK sono $\leq 5xULN$). La ripresa della terapia con rosuvastatina o con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, deve essere riconsiderata se i sintomi scompaiono e i livelli di CK tornano alla normalità, utilizzando la dose più bassa e sotto stretto controllo medico. Nei pazienti asintomatici non è necessario il monitoraggio di routine dei livelli di CK.

In studi clinici eseguiti su un piccolo numero di pazienti trattati, la somministrazione contemporanea di rosuvastatina e di una terapia concomitante, 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, inclusi 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 rosuvastatina e gemfibrozil va evitata. Il beneficio, in termini di ulteriori modifiche dei livelli lipidici, ottenibile con l'uso combinato di Rosuvastatina Alter 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).

L'associazione rosuvastatina e acido fusidico deve essere evitata. Sono stati riportati casi di rhabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) nei pazienti trattati con questa associazione (vedere paragrafo 4.5).

Rosuvastatina non va somministrata 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, Rosuvastatina Alter deve essere usato con cautela nei pazienti che consumano eccessive quantità di alcol 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 normale superiore, il trattamento deve essere interrotto o la dose deve essere ridotta. Nella fase successiva alla immissione in commercio, 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 la rosuvastatina.

Etnia

Gli studi di farmacocinetica hanno evidenziato un aumento dell'esposizione nei soggetti giapponesi e cinesi, se confrontati con i caucasici (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 5.2).

Inibitori delle proteasi

È stato osservato un aumento dell'esposizione sistemica alla rosuvastatina nei soggetti trattati con rosuvastatina in concomitanza con diversi inibitori delle proteasi in combinazione con ritonavir. Occorre valutare sia il beneficio della riduzione dei lipidi con l'uso della rosuvastatina nei pazienti affetti da HIV trattati con inibitori delle proteasi, sia la possibilità di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina quando si inizia la terapia con rosuvastatina o se ne aumenta il dosaggio nei pazienti trattati con inibitori delle proteasi. L'uso concomitante con inibitori delle proteasi va evitato, a meno che la dose di rosuvastatina non venga adattata (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Intolleranza al lattosio

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

Malattia interstiziale polmonare

Sono stati registrati 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 ad una 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 con la statina. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6 - 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/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 di diabete mellito riportata è stata del 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 ad un periodo di due anni. Dopo due anni di trattamento, non sono stati osservati effetti su crescita, peso corporeo, indice di massa corporea o 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 creatinichinasi (CK) > 10 volte il limite normale superiore (CK > 10xULN) e di sintomi muscolari in seguito ad esercizio fisico o aumento dell'attività fisica, rispetto a quanto osservato nelle sperimentazioni cliniche condotte sugli adulti (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto su rosuvastatina della co-somministrazione di medicinali

Inibitori dei trasportatori di proteine: Rosuvastatina è un substrato per determinati trasportatori di proteine inclusi il trasportatore di captazione epatico OATP1B1 e il trasportatore di efflusso BCRP. La somministrazione concomitante di Rosuvastatina Alter con medicinali che sono inibitori di tali trasportatori proteici può causare 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 furono, 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 delle proteasi: sebbene non sia noto l'esatto meccanismo di interazione, l'uso concomitante degli inibitori delle proteasi può aumentare fortemente l'esposizione a rosuvastatina (vedere Tabella 1). Per esempio, in uno studio di farmacocinetica, la somministrazione contemporanea nei volontari sani di 10 mg di rosuvastatina ed una combinazione di due inibitori delle proteasi (300 mg di atazanavir/100 mg di ritonavir) è stata associata ad un

aumento approssimativo rispettivamente di tre e sette volte dell'AUC e della C_{max} di rosuvastatina. L'uso concomitante di Rosuvastatina Alter e alcune combinazioni di inibitori delle proteasi può essere preso in considerazione dopo un'attenta valutazione degli adattamenti della dose di rosuvastatina sulla base dell'aumento previsto dell'esposizione a rosuvastatina (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e Tabella 1).

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

Sulla base di dati ottenuti da studi di interazione specifici, 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 provocare miopatia anche quando vengono somministrati da soli. E' controindicato l'uso concomitante della dose da 40 mg con fibrati (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 determinato, nei soggetti ipercolesterolemici, un aumento dell'AUC di rosuvastatina di 1,2 volte (Tabella 1). Un'interazione farmacodinamica, in termini di effetti indesiderati, tra Rosuvastatina Alter 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 la somministrazione di 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 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.

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 adattamenti della dose di rosuvastatina (vedere anche Tabella 1): Quando è necessario somministrare contemporaneamente rosuvastatina con altri medicinali noti per aumentare l'esposizione alla rosuvastatina, le dosi di rosuvastatina devono essere adattate.

Iniziare con una dose giornaliera di rosuvastatina da 5 mg se il previsto aumento dell'esposizione (AUC) è approssimativamente di 2 volte o superiore. La dose massima giornaliera di rosuvastatina deve essere adeguata in modo che l'esposizione attesa verso rosuvastatina non superi quella che si avrebbe verosimilmente con una dose da 40 mg al giorno di rosuvastatina assunta senza l'interazione di altri medicinali, ad esempio una dose da 20 mg di rosuvastatina con gemfibrozil (aumento di 1,9 volte), e una dose da 10 mg di rosuvastatina con combinazione di atazanavir/ritonavir (aumento di 3,1 volte).

Tabella 1. Effetto della co-somministrazione di medicinali sull'esposizione di a rosuvastatina (AUC: in ordine decrescente di grandezza), da studi clinici pubblicati

Regime posologico di per l'interazione farmacologica	Regime posologico di rosuvastatina	Modifica dell'AUC* di rosuvastatina
Ciclosporina 75 mg BID a 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 carico, seguita da 75 mg alle 24 ore	20 mg, dose singola	2-volte ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	80 mg, dose singola	1,9-volte ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 10 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 ng, 7 giorni	40 mg, 7 giorni	↔
Silimarina 140 mg TID, 5 giorni	10 mg, dose singola	↔
Fenofibrato 67 mg TID, 7 giorni	10 mg, 7 giorni	↔
Rifampina 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	28% ↓
Baicalina 50 mg TID, 14 giorni	20 mg, dose singola	47% ↓

* I dati riportati come modifica di x volte, rappresentano un semplice rapporto tra la co-somministrazione e la rosuvastatina da sola. I dati riportati come % di modifica rappresentano la differenza % relativa alla rosuvastatina da sola.

L'aumento è indicato come "↑", nessuna modifica come "↔", la diminuzione come "↓".

** Diversi studi di interazione sono stati condotti a differenti 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 di rosuvastatina sulla co-somministrazione di altri medicinali

Antagonisti della vitamina K: come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di rosuvastatina in pazienti sottoposti a terapia concomitante con antagonisti della vitamina K (ad esempio warfarina o altri anticoagulanti cumarinici), può provocare un aumento dei valori di INR (International Normalized Ratio). L'interruzione del trattamento o una riduzione del dosaggio di Rosuvastatina Alter 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 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 farmaci:

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

Acido Fusidico: Non sono stati condotti studi di interazione fra rosuvastatina e acido fusidico. Come con altre statine, eventi muscolari rilevanti, inclusa rhabdomiolisi, sono state osservate nell'esperienza acquisita successivamente alla immissione in commercio, con rosuvastatina e acido fusidico somministrati contemporaneamente.

Pertanto, l'associazione tra rosuvastatina e acido fusidico va evitata. Se del caso, è raccomandata la temporanea interruzione del trattamento con rosuvastatina. Se inevitabile, i pazienti devono essere attentamente monitorati.

Popolazione pediatrica: Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti. L'entità delle interazioni nella popolazione pediatrica non è nota.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

La rosuvastatina è controindicata durante la gravidanza e l'allattamento. Le donne in età fertile devono adottare idonee misure contraccettive.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La seguente tabella riporta il profilo delle reazioni avverse da rosuvastatina, sulla base dei dati ottenuti da studi clinici e da un'ampia esperienza successiva alla immissione in commercio. Le reazioni avverse di seguito riportate sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per organi e sistemi (SOC).

Le frequenze delle reazioni avverse sono classificate in base alla seguente convenzione: comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2. Reazioni avverse sulla base dei dati ottenuti da studi clinici e dall'esperienza successiva alla immissione in commercio

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia		
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità incluso angioedema		
Patologie endocrine	Diabete mellito ¹				
Disturbi psichiatrici		-	-		Depressione
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiri	-	-	Polineuropatia Perdita di memoria	Neuropatia periferica Disturbi del sonno (incluso insonnia e incubi)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			-	-	Tosse Dispnea
Patologie gastrointestinali	Stitichezza Nausea Dolore addominale		Pancreatite	-	Diarrea
Patologie epatobiliari			Aumento delle transaminasi epatiche	Ittero Epatite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Irritazione cutanea, orticaria			Sindrome di Stevens- Johnson
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia		Miopia (compresa miosite) Rabdomiolisi	Artralgia	Patologie dei tendini, a volte complicate da rottura Miopia necrotizzante

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
					immuno-mediata
Patologie renali e urinarie				Ematuria	-
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Ginecomastia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia				Edema

¹ La frequenza dipende dalla presenza o dall'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 rosuvastatina è stata riscontrata proteinuria, per lo più di origine tubulare, rilevata con strisce reattive (dipstick test). Il passaggio delle proteine nelle urine, da assenza di proteine o loro 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 e non è stato identificato alcun nesso di causalità tra proteinuria e malattia renale acuta o progressiva.

Effetti a carico della muscolatura scheletrica: nei pazienti trattati con rosuvastatina, a tutte le dosi ed in particolare alle dosi >20 mg, sono stati osservati effetti a carico della muscolatura scheletrica, es., mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiolisi.

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. Nel caso si manifestassero alti livelli di CK ($> 5 \times \text{ULN}$), il trattamento dovrà 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 è trattato di un aumento lieve, asintomatico e transitorio.

Con alcune statine sono stati riportati i seguenti eventi avversi:

Disfunzioni sessuali

Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, 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 della durata di 52 settimane condotto su bambini ed adolescenti, sono stati osservati più frequentemente incrementi di creatinichinasi > 10 volte il limite normale superiore e sintomi muscolari in seguito ad attività fisica o ad aumentata attività fisica, rispetto a quanto osservato negli adulti (vedere paragrafo 4.4). Su altri aspetti, il profilo di sicurezza di rosuvastatina è risultato simile in bambini e 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

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, inoltre, inibisce la sintesi epatica di VLDL, riducendo di conseguenza il numero totale di particelle VLDL ed LDL.

Effetti farmacodinamici

Rosuvastatina riduce i livelli elevati di colesterolo LDL, di colesterolo totale e dei trigliceridi e aumenta il colesterolo HDL. Inoltre riduce i livelli di ApoB, colesterolo non HDL, colesterolo VLDL, trigliceridi VLDL e aumenta l'ApoA-I (vedere Tabella 1). Rosuvastatina inoltre diminuisce i rapporti 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 della media aggiustata al valore 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

L'effetto terapeutico viene ottenuto 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 e sicurezza

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

Da dati ottenuti da studi di fase III, rosuvastatina è risultata 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 della European Atherosclerosis Society (EAS; 1998); circa l'80% dei pazienti trattati con 10 mg di rosuvastatina ha raggiunto l'obiettivo dei livelli 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 mostrato avere un effetto benefico sui parametri lipidici e di facilitare il raggiungimento degli obiettivi fissati.

Dopo aumento della dose fino a dosi giornaliere di 40 mg (12 settimane di trattamento), 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, condotto su 42 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote, è stata valutata la risposta al trattamento con rosuvastatina alle dosi di 20-40 mg. Complessivamente, nella popolazione, 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 mostrato avere un effetto additivo nell'abbassare i livelli di trigliceridi quando utilizzata 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 multi-centrico, 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% oltre 10 anni) con un livello medio di LDL-C di 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), ma con aterosclerosi subclinica (rilevata attraverso la misura dello spessore dell'intima media della carotide (Carotid Intima Media Thickness - CIMT), sono stati randomizzati per la somministrazione di 40 mg di rosuvastatina una volta al giorno o di placebo, per due anni. Rosuvastatina ha significativamente rallentato il tasso di progressione del valore massimo del CIMT di -0,0145 mm/anno (95% CI -0,0196, -0,0093; p<0,0001) in 12 segmenti di arteria carotidea, rispetto al placebo.

Per rosuvastatina, la variazione rispetto al basale è stata di -0,0014 mm/anno (-0,12 %/anno – non significativa), comparata a con quella di +0,0131 mm/anno (1,12 %/anno (p<0,0001)), osservata per il placebo. Non è stata dimostrata una correlazione diretta tra la diminuzione del CIMT e la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari. La popolazione studiata nello studio 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 grave ipercolesterolemia ad alto rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 4.2).

Nello studio JUPITER ("Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin"), 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 a posteriori di un sottogruppo di pazienti ad alto rischio (1558 soggetti), con un punteggio basale per il rischio di Framingham > 20%, nel gruppo trattato con rosuvastatina è stata osservata una riduzione significativa dell'end-point combinato comprendente morte per cause cardiovascolari, ictus ed infarto miocardico (p=0,028), 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 a posteriori di un sottogruppo di pazienti ad alto rischio (9302 soggetti totali), con un punteggio del rischio SCORE ≥ 5% al basale (estrapolato al fine di includere soggetti di età superiore a 65 anni), è stata osservata una riduzione significativa dell'end-point 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 irritazione (0,02% con rosuvastatina, 0,03% con placebo). Gli eventi avversi più comuni con un tasso di incidenza superiore o uguale a quello del placebo sono stati i seguenti: infezione delle vie urinarie (8,7% con rosuvastatina, 8,6% con placebo), nasofaringite (7,6% con rosuvastatina, 7,2% con placebo), mal di schiena (7,6% con rosuvastatina, 6,9% con placebo) e mialgia (7,6% con rosuvastatina, 6,6% con placebo).

Popolazione pediatrica

In uno studio in doppio-cieco, randomizzato, multicentrico, controllato con placebo, della durata di 12 settimane ($n=176$, 97 maschi e 79 femmine), seguito da una fase, condotta in aperto, di titolazione della dose di rosuvastatina, per un periodo di 40 settimane ($n=173$, 96 maschi e 77 femmine), pazienti di età compresa tra 10 e 17 anni (stadio di Tanner II-V, ragazze con menarca risalente ad almeno 1 anno prima), affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote, hanno ricevuto quotidianamente rosuvastatina alla dose di 5, 10 o 20 mg oppure placebo per un periodo di 12 settimane, e successivamente sono stati trattati tutti quotidianamente con rosuvastatina per 40 settimane. Al momento dell'arruolamento per lo studio, circa il 30% dei pazienti aveva un'età compresa tra 10 e 13 anni e approssimativamente il 17%, 18%, 40% e 25% rientrava rispettivamente negli stadi di Tanner II, III, IV e V.

Il colesterolo LDL si è ridotto del 38,3%, 44,6% e 50,0%, rispettivamente con le dosi di rosuvastatina da 5, 10 e 20 mg, rispetto allo 0,7% del placebo.

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

Dopo 52 settimane di trattamento, non sono stati osservati effetti su crescita, peso corporeo, indice di massa corporea (BMI) o sulla maturazione sessuale (vedere paragrafo 4.4). Il disegno di questo studio ($n=176$) non era adatto a confrontare gli eventi avversi rari.

Rosuvastatina è stata anche valutata in uno studio clinico in aperto, della durata di due anni, con titolazione della dose in funzione dell'obiettivo, condotto su 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 percentuale media LS dal valore basale di colesterolo LDL è stata, nei gruppi di età da 6 a <10, da 10 a <14 e da 14 a <18, rispettivamente, di -43% (livello basale: 236 mg/dl, mese 24: 133 mg/dl). Per ogni fascia di età, le riduzioni percentuali medie 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),.

Rosuvastatina 5 mg, 10 mg e 20 mg ha inoltre provocato a cambiamenti medi, statisticamente significativi, rispetto al basale, per le seguenti variabili lipidiche e lipoproteiche secondarie: 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 che si è mantenuto oltre due anni.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: la massima concentrazione plasmatica di rosuvastatina viene raggiunta dopo circa 5 ore dalla somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta è 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 clearance 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 *in vitro* sul metabolismo di 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 lattona. 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: circa il 90% di rosuvastatina viene eliminata in forma immodificata con le feci (comprendente sia la parte di sostanza attiva assorbita che quella non assorbita), mentre la parte rimanente viene escreta con le urine. Circa il 5% viene escreto con le urine in forma immodificata. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 19 ore e non aumenta all'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 osservato alcun effetto clinicamente rilevante dovuto l'età o al sesso sulla farmacocinetica di rosuvastatina. La farmacocinetica di rosuvastatina nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote è risultata simile a quella dei volontari adulti (vedere "Popolazione pediatrica" più avanti nel testo).

Etnia: studi di farmacocinetica hanno evidenziato un aumento di circa 2 volte dei valori mediani di AUC sia nei soggetti giapponesi residenti in Giappone, sia nella popolazione cinese residente a Singapore, quando confrontati con la popolazione caucasica occidentale. Non sono stati chiariti quanto i fattori ambientali e genetici contribuiscano a determinare tali differenze. 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 su soggetti con diverso grado di danno renale, la presenza di una patologia renale, di grado da lieve a moderato, non ha avuto alcuna influenza sulla concentrazione plasmatica di rosuvastatina o del metabolita N-desmetil. In soggetti affetti da grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min) si è riscontrato un aumento di 3 volte della concentrazione plasmatica del farmaco e di 9 volte del metabolita N-desmetil, rispetto ai volontari sani. In soggetti sottoposti a emodialisi, le concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina allo stato stazionario (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 epatica, non è stata rilevata alcuna evidenza di un'aumentata esposizione a rosuvastatina in soggetti con punteggio Child-Pugh ≤

7. Comunque, 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.

Polimorfismi genetici: l'assorbimento epatico degli inibitori della HMG-CoA reduttasi, inclusa la rosuvastatina, coinvolge i trasportatori delle proteine OATP1B1 e BCRP. Nei pazienti con polimorfismi genetici SLCO1B1 (OATP1B1) e/o ABCG2 (BCRP) vi è il rischio di un aumento dell'esposizione alla rosuvastatina. I polimorfismi individuali di SLCO1B1 c.521CC e ABCG2 c.421AA sono associati ad una maggiore esposizione alla rosuvastatina (AUC), rispetto ai genotipi SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Questo specifico genotipo non è stabilito nella pratica clinica, ma per i pazienti che risultano avere questi tipi di polimorfismi, è raccomandata una dose giornaliera più bassa di rosuvastatina.

Popolazione pediatrica: Due studi di farmacocinetica con rosuvastatina (somministrata in compresse) condotti su pazienti pediatriche con ipercolesterolemia familiare eterozigote, di età compresa fra 10 e 17 anni o tra 6 e 17 anni (per un totale di 214 pazienti), hanno mostrato che nei pazienti pediatriche l'esposizione è comparabile o inferiore a quella nei pazienti adulti. L'esposizione a rosuvastatina è stata predicibile rispetto al dosaggio e al tempo durante un periodo di due anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenico, i dati preclinici non evidenziano rischi particolari per l'uomo. Test specifici per gli effetti sull'hERG non sono stati valutati. Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma evidenziate negli animali, a livelli di esposizione simili a quelli clinici, sono state le seguenti: in studi di tossicità a dosi ripetute, modifiche istopatologiche del fegato, probabilmente a causa dell'azione farmacologica di rosuvastatina, sono state osservate nel topo e nel ratto ed in minor misura sono stati osservati effetti sulla cistifellea, nei cani, ma non nelle scimmie. Inoltre, ai dosaggi più alti, è stata osservata tossicità testicolare nelle scimmie e nei cani. La tossicità riproduttiva è stata evidente nei ratti, in cui a dosi tossiche per la madre, si sono osservati dimensioni, peso e sopravvivenza ridotte dei cuccioli, con esposizioni sistemiche varie volte maggiori al livello di esposizione terapeutico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Magnesio ossido pesante
Crospovidone
Calcio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Glicerolo triacetato
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in poliammide/alluminio/PVC/foglio di alluminio.

Confezioni per 5 mg: 20, 28, 30, 60, 90

Confezioni per 10 mg: 20, 28, 30, 60, 90

Confezioni per 20 mg: 28, 30, 60

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

Laboratori Alter srl

Via Egadi 7

20144 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<Completare con i dati nazionali>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<Completare con i dati nazionali>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<Completare con i dati nazionali>