

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film da 5 mg contiene 48 mg di lattosio.

Ogni compressa rivestita con film da 10 mg contiene 95 mg di lattosio.

Ogni compressa rivestita con film da 20 mg contiene 190 mg di lattosio.

Ogni compressa rivestita con film da 40 mg contiene 171 mg di lattosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Rosuvastatina Almus 5 mg compresse rivestite con film: compressa rotonda, biconvessa, di colore giallo.

Rosuvastatina Almus 10 mg compresse rivestite con film: compressa rotonda, biconvessa, di colore rosa con una linea di rottura su un lato, diametro: 7 mm.

Rosuvastatina Almus 20 mg compresse rivestite con film: compressa rotonda, biconvessa, di colore rosa con una linea di rottura su un lato, diametro: 9 mm.

Rosuvastatina Almus 40 mg compresse rivestite con film: compressa ovale, biconvessa, di colore rosa con una linea di rottura su un lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Trattamento dell'ipercolesterolemia

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

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

##### Prevenzione degli eventi cardiovascolari

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare il trattamento il paziente deve essere sottoposto ad una dieta ipocolesterolemizzante 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 Almus 5, 10, 20, 40 mg compresse rivestite con film può essere somministrata in qualsiasi momento della giornata, con o senza cibo.

### **Trattamento dell'ipercolesterolemia**

La dose iniziale raccomandata è di 5 mg 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 reductasi. La scelta della dose iniziale deve tenere in considerazione il livello individuale di colesterolo del paziente e il rischio cardiovascolare futuro, così come il rischio di potenziali reazioni avverse (vedi sotto). Se necessario, un aggiustamento al dosaggio superiore può essere effettuato dopo 4 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Alla luce dell'aumento delle segnalazioni di reazioni avverse con la dose da 40 mg rispetto alle dosi più basse (vedere paragrafo 4.8), il passaggio al dosaggio maggiore di 40 mg deve essere considerato solo in pazienti con ipercolesterolemia grave ad alto rischio cardiovascolare (in particolare in quei pazienti 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). La supervisione di uno specialista è raccomandata nel caso di somministrazione della dose da 40 mg.

### **Prevenzione degli eventi cardiovascolari**

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

### **Popolazione pediatrica**

L'uso pediatrico deve essere seguito esclusivamente da specialisti.

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

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

L'aggiustamento del dosaggio deve essere effettuato in base alla risposta individuale e alla tollerabilità nei pazienti pediatrici, come consigliato dalle raccomandazioni per il trattamento pediatrico (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; questa dieta deve essere mantenuta anche durante il trattamento con rosuvastatina.

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

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

#### Bambini di età inferiore ai 6 anni

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

#### Pazienti anziani

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

#### Dosaggio in pazienti con insufficienza renale

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

#### Dosaggio in pazienti con compromissione epatica

In soggetti con punteggio Child-Plug uguale o inferiore a 7 non c'è stato alcun aumento dell'esposizione sistemica alla rosuvastatina.

Tuttavia, un'esposizione sistemica maggiore è stata osservata nei soggetti con punteggio Child-Plug 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-Plug maggiore di 9. 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 paragrafo 4.3, paragrafo 4.4 e paragrafo 5.2). La dose iniziale raccomandata è di 5 mg per pazienti di origine asiatica. La dose di 40 mg è controindicata in questi pazienti.

#### Polimorfismi genetici

E' noto che specifici tipi di polimorfismi genetici possono portare ad un aumento dell'esposizione alla rosuvastatina (vedere paragrafo 5.2). Per quei pazienti che hanno questi specifici tipi di polimorfismi, è raccomandata una dose giornaliera più bassa di rosuvastatina.

#### Dosaggio in pazienti con fattori predisponenti alla miopatia

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

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

#### Terapia concomitante

La rosuvastatina è un substrato di varie proteine di trasporto (ad esempio OATP1B1 e BCRP). Il rischio di miopatia (inclusa la rhabdomiolisi) aumenta quando la rosuvastatina è somministrata in concomitanza con certi prodotti medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica della rosuvastatina a causa delle interazioni con queste proteine di trasporto (ad esempio la ciclosporina e certi inibitori delle proteasi che includono combinazioni di ritonavir con atazanavir, lopinavir e/o tipranavir; vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Quando possibile, devono essere considerati dei medicinali alternativi, e, se necessario, valutare un'interruzione temporanea della terapia con rosuvastatina. Nelle situazioni in cui la co-somministrazione di questi medicinali con rosuvastatina è inevitabile, devono essere considerati attentamente il rischio e il beneficio del trattamento concomitante e un aggiustamento del dosaggio della rosuvastatina (vedere paragrafo 4.5).

### **4.3 Controindicazioni**

Rosuvastatina è controindicata:

- in pazienti con ipersensibilità alla rosuvastatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- nei pazienti con malattia epatica in fase attiva inclusi inspiegabili e persistenti aumenti dei livelli delle transaminasi sieriche e qualsiasi aumento delle transaminasi sieriche oltre 3 volte il limite superiore di normalità (ULN).
- nei pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- nei pazienti con miopatia.
- nei pazienti trattati contemporaneamente con ciclosporina.
- durante la gravidanza e l'allattamento e nelle donne in età fertile che non usano appropriate misure

contraccettive.

La dose di 40 mg è controindicata in pazienti con fattori predisponenti a miopatia/rabdomiolisi. Questi fattori includono:

- danno renale moderato (clearance della creatinina < 60 ml/min)
- ipotiroidismo
- storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie
- storia pregressa di tossicità muscolare con altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi o fibrati
- abuso di alcool
- situazioni che possono portare un aumento dei livelli plasmatici del medicinale
- pazienti asiatici
- uso concomitante di fibrati  
(vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzione di impiego**

##### Effetti renali

Nei pazienti trattati con dosi più elevate di rosuvastatina, in particolare 40 mg, è stata osservata proteinuria, che nella maggior parte dei casi è stata transitoria o intermittente, per lo più di origine tubulare, rilevata con il dipstick test.

La proteinuria non è risultata predittiva di una malattia renale acuta o progressiva (vedere paragrafo 4.8). Nella fase post-marketing la frequenza di gravi eventi renali è più elevata con la dose da 40 mg. Nei pazienti trattati con una dose da 40 mg, deve essere considerata, durante i controlli di routine, la valutazione della funzionalità renale.

##### Effetti sulla muscolatura scheletrica

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

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

##### *Dosaggio della creatininchinasi*

La creatininchinasi (CK) non deve essere misurata in seguito ad intenso esercizio fisico o in presenza di una diversa causa di aumento della CK, che possa confondere l'interpretazione del risultato. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al baseline (> 5xULN) deve essere effettuato un test di conferma entro 5-7 giorni. Se il test conferma un valore basale > 5xULN, 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 nei pazienti con fattori predisponenti alla miopatia/rabdomiolisi. Questi fattori includono:

- danno renale
- ipotiroidismo
- storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie
- storia familiare di tossicità muscolare con altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi o fibrati
- abuso di alcol
- età superiore ai 70 anni
- condizioni in cui c'è un aumento dei livelli plasmatici del farmaco (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 relazione a un possibile beneficio, ed è raccomandato un monitoraggio clinico. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al baseline (> 5xULN) il trattamento non deve essere iniziato.

### *Durante il trattamento*

Si deve chiedere ai pazienti di comunicare immediatamente la comparsa di dolore muscolare, debolezza o crampi inspiegabili, in particolare 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 severi e causano disturbi quotidiani (anche se i livelli di CK sono  $\leq 5 \times \text{ULN}$ ). Se i sintomi scompaiono e i livelli di CK ritornano normali, deve essere considerata la ripresa della rosuvastatina o di un altro inibitore della HMG-CoA reduttasi, alla dose più bassa e sotto stretto controllo medico. Nei pazienti asintomatici non è necessario il monitoraggio di routine dei livelli di CK. Ci sono state davvero rare segnalazioni di miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con statine, inclusa la rosuvastatina. IMNM è clinicamente caratterizzata da debolezza muscolare prossimale ed elevata creatininchinasi sierica, che persistono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

Durante gli studi clinici in un numero ridotto di pazienti trattati con rosuvastatina ed altri farmaci, non ci sono state evidenze di un aumento degli effetti a carico della muscolatura scheletrica. Tuttavia, un aumento d'incidenza di miosite e miopatia è stato verificato nei pazienti trattati con altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi somministrati insieme a derivati dell'acido fibrnico compreso gemfibrozil, ciclosporina, acido nicotinico, antifungini azolici, inibitori delle proteasi e antibiotici macrolidi. Gemfibrozil aumenta il rischio di miopatia quando viene somministrato in concomitanza con alcuni inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. Pertanto, la combinazione di rosuvastatina e gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio, in termini di ulteriori alterazioni dei livelli lipidici con l'uso combinato di rosuvastatina e fibrati o niacina deve essere attentamente considerato in relazione ai potenziali rischi che queste combinazioni comportano. L'uso concomitante della dose da 40 mg con un fibrato è controindicato (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8).

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

In pochi casi è stato segnalato che le statine inducono de novo o aggravano la miastenia gravis o la miastenia oculare preesistenti (vedere paragrafo 4.8). In caso di peggioramento dei sintomi Rosuvastatina Almus deve essere interrotto. Sono state segnalate recidive quando è stata (ri)somministrata la stessa statina o una statina diversa.

### Effetti epatici

Come per altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, la rosuvastatina deve essere utilizzata con attenzione nei pazienti che consumano eccessive quantità di alcol e/o hanno una storia di malattia epatica.

Si raccomanda di effettuare test sulla funzionalità renale prima di iniziare il trattamento e dopo i successivi 3 mesi dall'inizio del trattamento. Rosuvastatina deve essere interrotta o ridotta la dose se il livello di transaminasi sieriche è di oltre 3 volte il limite superiore di normalità.

Nella fase post-marketing, la frequenza di eventi epatici gravi (che consistono prevalentemente nell'aumento delle transaminasi epatiche) è maggiore con la dose da 40 mg.

Nei pazienti con ipercolesterolemia secondaria causata da ipotiroidismo o 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 confrontati con i caucasici (vedere paragrafo 4.2, paragrafo 4.3 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. Si deve valutare sia il beneficio della riduzione dei lipidi nei pazienti affetti da HIV trattati con inibitori delle proteasi sia la possibilità di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina quando viene iniziata la

terapia con rosuvastatina o se ne aumenta la dose in pazienti trattati con inibitori delle proteasi. L'uso concomitante con alcuni inibitori delle proteasi non è raccomandato a meno che la dose di rosuvastatina non venga adattata (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

#### Acido fusidico

Rosuvastatina non deve essere somministrata contemporaneamente con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'utilizzo sistemico di acido fusidico è considerato essenziale, il trattamento con le statine deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati segnalati alcuni casi di rabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) nei pazienti in trattamento combinato di acido fusidico e statine (vedere paragrafo 4.5). Il paziente deve essere avvisato di contattare immediatamente il medico se accusa sintomi di debolezza muscolare, dolore o dolorabilità.

La terapia con statine deve essere reintrodotta 7 giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico.

In circostanze eccezionali, in cui l'acido fusidico sistemico prolungato è necessario, ad esempio per il trattamento di infezioni gravi, l'esigenza di co-somministrazione di rosuvastatina e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretto controllo medico.

#### Malattia interstiziale polmonare

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

#### Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia, e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno da 5.6 a 6.9 mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione), devono essere monitorati sia a livello clinico che biochimico in accordo con le linee guida nazionali.

Nello studio JUPITER, la frequenza complessiva riportata di diabete mellito è stata 2.8% nel gruppo trattato con rosuvastatina e 2.3% nel gruppo trattato con placebo, soprattutto nei pazienti con glicemia a digiuno tra 5.6 e 6.9 mmol/L.

#### Gravi reazioni avverse cutanee

Gravi reazioni avverse cutanee, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che potrebbero essere pericolose per la vita o fatali, sono state riportate con rosuvastatina. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi di reazioni cutanee gravi e devono essere attentamente monitorati. Se compaiono segni e sintomi indicativi di questa reazione, Rosuvastatina Almus deve essere interrotto immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Se il paziente ha sviluppato una reazione grave come SJS o DRESS con l'uso di Rosuvastatina Almus, il trattamento con Rosuvastatina Almus non deve essere riavviato in questo paziente in nessun momento.

#### Popolazione pediatrica

La valutazione della crescita lineare (altezza), del peso, del BMI (indice di massa corporea), e delle caratteristiche secondarie di 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 2 anni. Dopo 2 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 in bambini e adolescenti trattati con rosuvastatina per 52 settimane, sono stati osservati innalzamento della CK > 10x ULN e sintomi muscolari in seguito a esercizio fisico o aumento dell'attività fisica, più frequentemente che negli studi clinici sugli adulti (vedere paragrafo 4.8).

## Eccipienti

### Lattosio

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

### Sodio

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

## **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### **Effetti di medicinali co-somministrati sulla rosuvastatina**

**Inibitori delle proteine di trasporto:** Rosuvastatina è un substrato per determinati trasportatori proteici inclusi il trasportatore di assorbimento epatico OATP1B1 e il trasportatore di efflusso BCRP. La somministrazione concomitante di rosuvastatina con medicinali che sono inibitori di questi trasportatori proteici può comportare un aumento della concentrazione plasmatica 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 di rosuvastatina con ciclosporina, i valori AUC di rosuvastatina sono stati, in media, 7 volte più elevati di quelli osservati in volontari sani (vedere Tabella 1). Rosuvastatina è controindicata nei pazienti che assumono contemporaneamente ciclosporina (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante non ha effetto sulla concentrazione plasmatica di ciclosporina.

**Inibitori delle proteasi:** Sebbene l'esatto meccanismo di interazione non sia noto, l'uso concomitante di inibitori delle proteasi può aumentare fortemente l'esposizione di rosuvastatina (vedere Tabella 1). Per esempio, in uno studio di farmacocinetica, la somministrazione contemporanea in 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 volte e sette volte dell'AUC e della C<sub>max</sub> di rosuvastatina allo steady-state. L'uso concomitante di rosuvastatina e alcune combinazioni di inibitori delle proteasi può essere considerato dopo un'attenta valutazione degli aggiustamenti della dose di rosuvastatina sulla base dell'aumento previsto dell'esposizione alla rosuvastatina (vedere paragrafi 4.2, 4.4, e 4.5 Tabella 1).

**Gemfibrozil e altri prodotti ipolipemizzanti:** L'uso concomitante di rosuvastatina e gemfibrozil ha comportato un aumento di 2 volte della C<sub>max</sub> e AUC della rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4).

Sulla base dei dati ottenuti da studi specifici di interazione, non ci si aspetta un'interazione farmacocinetica rilevante con fenofibrato, tuttavia possono verificarsi interazioni farmacodinamiche. Gemfibrozil, fenofibrato, altri fibrati e dosi ipolipemizzanti (superiori o uguali a 1 g/die) di niacina (acido nicotinico) aumentano il rischio di miopatia quando somministrati in concomitanza con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, probabilmente perché possono dare miopatia anche quando vengono somministrati da soli. La dose di 40 mg è controindicata con l'uso concomitante di un fibrato (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.4). Anche questi pazienti devono iniziare la terapia con una dose di 5 mg.

**Ezetimibe:** In soggetti ipercolesterolemici, l'uso concomitante di 10 mg di rosuvastatina e 10 mg di ezetimibe comporta un aumento di 1-2 volte l'AUC della rosuvastatina (Tabella 1). Un'interazione farmacodinamica, in termini di effetti avversi, tra rosuvastatina ed ezetimibe, non può essere esclusa (vedere paragrafo 4.4).

**Antiacidi:** La somministrazione contemporanea di rosuvastatina con 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 l'antiacido veniva somministrato 2 ore dopo la rosuvastatina. La rilevanza clinica di questa interazione non è stata studiata.

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

**Acido fusidico:** Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico con le statine. Il meccanismo di questa interazione (laddove sia farmacodinamica o farmacocinetica, o entrambe) è ancora sconosciuto. Sono state riportate segnalazioni di rabdomiolisi (inclusi alcuni decessi) in pazienti che ricevevano tale combinazione.

Se il trattamento con acido fusidico sistemico si dimostra necessario, il trattamento con rosuvastatina deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Vedere anche paragrafo 4.4.

**Enzimi del citocromo P450:** Risultati derivanti da studi *in vitro* e *in vivo* dimostrano che la rosuvastatina non è né un inibitore né un induttore degli isoenzimi del citocromo P450. Inoltre, la rosuvastatina non è un buon substrato per questi isoenzimi. Pertanto, non sono attese interazioni tra farmaci derivanti dal metabolismo mediato dal citocromo P450. Non sono state 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 aggiustamenti 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 di 5 mg al giorno di rosuvastatina se l'aumento atteso dell'esposizione (AUC) è di circa 2 volte o superiore. La dose giornaliera massima di rosuvastatina deve essere adeguata in modo che l'esposizione attesa di rosuvastatina non superi quella che si avrebbe verosimilmente con una dose di 40 mg al giorno di rosuvastatina assunta senza medicinali potenzialmente interagenti, 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 la combinazione atazanavir/ritonavir (aumento di 3.1 volte).

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

Regime posologico di interazione farmacologica	Regime posologico di rosuvastatina	Modifica dell'AUC* di rosuvastatina
Ciclosporina 75 mg BID fino a 200 mg BID, 6 mesi	10 mg OD, 10 giorni	7,1- volte ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 giorni	5 mg dose singola	3,8 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 ↑
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 ↑
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, 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 ↑
Dronedaronone 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	↔
Silimarina 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% ↓

\*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 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 altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o l'aumento del dosaggio di rosuvastatina nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con antagonisti della vitamina K (ad esempio warfarin o un altro anticoagulante cumarinico) può comportare un aumento dei valori dell'International Normalised Ratio (INR).

L'interruzione o la diminuzione della dose di rosuvastatina può portare ad un abbassamento dell'INR. In queste situazioni, è opportuno effettuare un appropriato monitoraggio dell'INR.

**Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva (TOS):** L'uso concomitante di rosuvastatina e di un contraccettivo orale porta ad un aumento dell'AUC di etinil-estradiolo e di norgestrel rispettivamente del 26% e del 34%. Tale aumento dei livelli plasmatici deve essere tenuto in considerazione quando si deve definire la scelta delle dosi del contraccettivo orale. Non sono disponibili dati farmacocinetici in soggetti che assumono la rosuvastatina in concomitanza ai 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 ed è risultata ben tollerata.

#### **Altri medicinali:**

Digossina: sulla base dei dati ottenuti da studi specifici di interazione non è attesa interazione con digossina clinicamente rilevante.

#### **Popolazione pediatrica**

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti. L'entità delle interazioni nella popolazione pediatrica non è nota.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza ed 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 prodotti 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. Studi sull'animale hanno fornito prove limitate di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Se una donna rimane incinta durante l'uso di questo medicinale, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

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

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

Non sono stati condotti studi per determinare l'effetto di rosuvastatina sulla capacità di guidare o sull'uso di macchinari. Tuttavia, sulla base delle sue proprietà farmacodinamiche, la rosuvastatina è improbabile che possa influenzare questa capacità. Quando si guida o si usano macchinari, durante il trattamento, si deve tenere in considerazione che possono verificarsi capogiri.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse segnalate con rosuvastatina sono generalmente lievi e transitorie. In 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

Sulla base dei dati derivanti da studi clinici e un'ampia esperienza post-marketing, la tabella seguente presenta il profilo delle reazioni avverse per la rosuvastatina. Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate in base alla frequenza e alla classificazione per organi e sistemi (SOC).

Le frequenze delle reazioni avverse sono classificate 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 sulla base dei dati provenienti dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing**

Classificazione per organi e sistemi (SOC)	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<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 (inclusi insonnia e incubi) Miastenia gravis
<i>Patologie dell'occhio</i>					Miastenia oculare
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>					Tosse Dispnea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Stipsi Nausea Dolore addominale		Pancreatite		Diarrea
<i>Patologie epatobiliari</i>			Aumento delle transaminasi epatiche	Ittero Epatite	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Prurito Eruzione cutanea Orticaria			Sindrome di Stevens-Johnson Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Mialgia		Miopatia (inclusa miosite) Rabdomiolisi Sindrome lupus-simile Lacerazione muscolare	Artralgia	Miopatia necrotizzante immuno-mediata Patologie dei tendini, a volte complicate da rottura
<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 dipenderà 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 altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, l'incidenza di reazioni avverse tende ad essere dose-dipendente.

**Effetti renali:** Nei pazienti trattati con rosuvastatina è stata osservata proteinuria, prevalentemente di origine tubulare, rilevata tramite il dipstick test. Il passaggio delle proteine nelle urine da assenza di proteine o tracce a ++ ed oltre è stato riscontrato in meno dell'1% dei pazienti talora durante il trattamento con 10 e 20 mg, e in circa il 3% dei pazienti trattati con 40 mg. Un minor 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 proseguimento della terapia.

Ad oggi la revisione dei dati, provenienti da studi clinici ed esperienza post-marketing, non ha identificato un nesso di casualità tra proteinuria e malattia renale acuta o progressiva.

L'ematuria è stata osservata in pazienti trattati con rosuvastatina e i dati derivanti da studi clinici mostrano che il numero di eventi è basso.

**Effetti sulla muscolatura scheletrica:** Effetti sulla muscolatura scheletrica ad esempio mialgia, miopatia (inclusa miosite) e, raramente, rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta sono stati riportati in pazienti trattati con rosuvastatina a tutte le dosi e in particolare con dosi maggiori di 20 mg.

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. Se i livelli di CK sono elevati ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

**Effetti sul fegato:** Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, un aumento delle transaminasi dose-correlata è stata osservata in un numero ridotto di pazienti trattati con rosuvastatina; nella maggior parte dei casi si trattava di un aumento lieve, asintomatico e transitorio.

**Con alcune statine sono stati riportati i seguenti eventi avversi:**

- disfunzione sessuale
- casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, specialmente con terapie a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).

Le frequenze riportate di rabdomiolisi, eventi renali gravi ed eventi epatici gravi (che costituiscono prevalentemente un aumento di transaminasi epatiche) sono maggiori con la dose da 40 mg.

### **Popolazione pediatrica**

L'incremento di creatinasi  $>$  di  $10 \times \text{ULN}$  e sintomi muscolari successivi a esercizio o aumento dell'attività fisica sono stati osservati più frequentemente in uno studio clinico della durata di 52 settimane condotto su bambini e adolescenti, in confronto agli adulti (vedere paragrafo 4.4). Su altri aspetti, il profilo di sicurezza della rosuvastatina è stato simile nei 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

Non è disponibile un trattamento specifico nel caso di sovradosaggio. Dovesse verificarsi sovradosaggio, il paziente deve essere trattato sintomaticamente e tramite le necessarie misure di supporto. La funzionalità epatica e i livelli di CK devono essere monitorati. L'emodialisi non è ritenuta utile.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi.  
Codice ATC: C10AA07.

#### Meccanismo d'azione

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

La rosuvastatina aumenta il numero dei recettori delle LDL epatiche sulla superficie cellulare, promuovendo la captazione e il catabolismo delle LDL e inibisce la sintesi epatica delle VLDL, riducendo di conseguenza il numero totale di particelle VLDL ed LDL.

#### Effetti farmacodinamici

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

La rosuvastatina diminuisce anche i rapporti 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	Totale-C	HDL-C	TG	Non HDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	1 3	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	1 7	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	1 7	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	1 7	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	1 8	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

La risposta terapeutica si ottiene entro 1 settimana dall'inizio del trattamento e il 90% della risposta massima si raggiunge in 2 settimane.

La risposta massima è generalmente raggiunta in 4 settimane e viene mantenuta in seguito.

### **Efficacia e sicurezza clinica**

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

Negli studi di fase III, la rosuvastatina ha dimostrato di essere efficace nel trattamento della maggior parte dei pazienti con ipercolesterolemia di tipo IIa e IIb (concentrazione basale media di LDL-C di 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 la dose di 10 mg ha raggiunto gli obiettivi di LDL-C indicati nelle linee guida EAS (<3 mmol/l).

In un ampio studio condotto su 435 pazienti con 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 un aumento della dose fino a dosi giornaliere di 40 mg (12 settimane di terapia), il livello di LDL-C era 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 aggiustamento forzato della dose, è stata valutata la risposta al trattamento con rosuvastatina alle dosi di 20-40 mg in 42 pazienti con 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, la 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 coronarica (definiti con rischio di Framingham < 10% in 10 anni) con un livello di LDL-C di 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), ma con aterosclerosi subclinica (valutata attraverso l'ispessimento dell'intima media della carotide (Carotid Intima Media Thickness - CIMT)) sono stati randomizzati a 40 mg di rosuvastatina una volta al giorno o a placebo per due anni. Rosuvastatina ha significativamente ritardato di 0,0145 mm/anno [95% CI -0,0196; -0,0093; p<0,0001] la velocità di progressione del CIMT massimo nei 12 segmenti di arteria carotide 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 ≥ 50 anni) e donne (di età ≥ 60 anni).

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

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

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

soggetti totali) con un punteggio di rischio SCORE  $\geq 5\%$  al baseline (estrapolato per includere i soggetti sopra i 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 rash (0,02% con rosuvastatina, 0,03% con placebo). Gli eventi avversi più comuni con un tasso di incidenza superiore o uguale a quello del placebo sono stati i seguenti: infezione delle vie urinarie (8,7% con rosuvastatina, 8,6% con placebo), nasofaringite (7,6% con rosuvastatina, 7,2% con placebo), mal di schiena (7,6% con rosuvastatina, 6,9% con placebo) e mialgia (7,6% con rosuvastatina, 6,6% con placebo).

### **Popolazione pediatrica**

In uno studio 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 condotta in aperto 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 di tipo 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. All'arruolamento nello 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 in aperto di 40 settimane, con aggiustamento 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 studio, non sono stati osservati effetti sulla crescita, sul peso corporeo, sull'indice di massa corporea o sulla maturazione sessuale (vedere paragrafo 4.4). Il disegno di questo studio ( $n=176$ ) non prevedeva il confronto degli eventi avversi rari.

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

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

Rosuvastatina 5 mg, 10 mg e 20 mg ha inoltre portato a cambiamenti medi statisticamente significativi rispetto al basale per le seguenti variabili secondarie lipidiche e lipoproteiche: colesterolo HDL, colesterolo totale (TC), colesterolo non-HDL, colesterolo LDL/colesterolo HDL, colesterolo totale/colesterolo HDL, trigliceridi/colesterolo HDL, colesterolo non-HDL/colesterolo HDL, ApoB, ApoB/ApoA-1. Ognuno di questi

cambiamenti ha portato 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 stata rilevata dopo 24 mesi di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

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

È stata osservata una riduzione statisticamente significativa ( $p=0.005$ ) di LDL-C (22.3%, 85.4 mg/dL o 2.2 mmol/L) dopo 6 settimane di trattamento con rosuvastatina 20 mg rispetto a placebo. Sono state osservate riduzioni statisticamente significative di Totale-C (20.1%,  $p=0.003$ ), non-HDL-C (22.9%,  $p=0.003$ ), e ApoB (17.1%,  $p=0.024$ ). Sono state osservate anche riduzioni di TG, LDL-C/HDL-C, Totale-C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C e ApoB/ApoA-1 dopo un trattamento di 6 settimane con rosuvastatina 20 mg rispetto a placebo. La riduzione di LDL-C dopo un trattamento di 6 settimane con rosuvastatina 20 mg seguita da un trattamento di 6 settimane con placebo è stata mantenuta nelle 12 settimane di terapia continua.

Un paziente ha avuto un'ulteriore riduzione di LDL-C (8.0%), di Totale-C (6.7%) e di non-HDL-C (7.4%) dopo 6 settimane di trattamento con 40 mg dopo aumento della dose.

Durante un esteso trattamento open-label, per un massimo di 90 settimane, in 9 di questi pazienti trattati con rosuvastatina 20 mg, la riduzione di LDL-C è stata mantenuta in un intervallo da -12.1% a -21.3%.

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 di tipo omozigote, dislipidemia primaria combinata (mista), e nella prevenzione degli eventi cardiovascolari (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento:** La massima concentrazione plasmatica di rosuvastatina viene raggiunta dopo circa 5 ore dalla somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente del 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 di rosuvastatina è di circa 134 l. Circa il 90% di rosuvastatina è legato alle proteine plasmatiche, prevalentemente all'albumina.

**Biotrasformazione:** La rosuvastatina viene metabolizzata in maniera limitata (circa il 10%). Studi sul metabolismo (*in vitro*) su epatociti umani indicano che rosuvastatina non è un buon substrato per il citocromo P450. Il principale isoenzima coinvolto è il CYP2C9, mentre 2C19, 3A4 e 2D6 sono coinvolti in misura minore.

I principali metaboliti identificati sono i metaboliti N-desmetil e lattone. Il metabolita N-desmetil è di circa il 50% meno attivo di rosuvastatina, mentre la forma lattonica è considerata clinicamente inattiva. Rosuvastatina è responsabile per più del 90% dell'attività di inibizione dell'HMG-CoA reduttasi circolante.

**Eliminazione:** 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 è di circa 19 ore e non si modifica con l'aumentare del dosaggio. La media geometrica della clearance plasmatica è di

circa 50 litri/ora (coefficiente di variazione 21,7%). Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, la captazione epatica di rosuvastatina coinvolge il trasportatore di membrana OATP-C. Questo trasportatore è importante per l'eliminazione epatica di rosuvastatina.

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

### Popolazioni speciali

**Età e sesso:** non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età o del sesso sulla farmacocinetica 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" più avanti).

**Etnia:** Studi di farmacocinetica dimostrano un aumento approssimativamente di 2 volte dei valori mediani di AUC e Cmax nei soggetti asiatici (giapponesi, cinesi, filippini, vietnamiti e coreani) confrontati con i soggetti caucasici; i soggetti asiatici-indiani mostrano un innalzamento di circa 1,3 volte dei valori mediani di AUC e Cmax. Un'analisi farmacocinetica della 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 di rosuvastatina o del metabolita N-desmetil. In soggetti affetti da grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) è stato riscontrato un aumento della concentrazione plasmatica del farmaco di 3 volte e del metabolita N-desmetil di 9 volte rispetto ai volontari sani. In soggetti in emodialisi, le concentrazioni plasmatiche allo steady-state erano circa il 50% maggiori rispetto a quelle dei volontari sani.

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

**Polimorfismi genetici:** L'assorbimento epatico degli inibitori della HMG-CoA reduttasi, inclusa la rosuvastatina, coinvolge i trasportatori proteici 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. 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. Questa specifica genotipizzazione non è stabilita 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 farmacocinetici con rosuvastatina (somministrata in compresse) in pazienti pediatriche 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 pediatriche 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 di rosuvastatina, nel topo, nel ratto ed in minor misura effetti sulla cistifellea nei cani, ma non nelle scimmie. In

aggiunta è stata osservata tossicità testicolare nelle scimmie e nei cani ai dosaggi più alti. La tossicità riproduttiva è stata evidente nei ratti, con cucciolate di ridotte dimensioni, peso e sopravvivenza del cucciolo, osservata alle dosi tossiche materne, dove esposizioni sistemiche sono state decisamente sopra il livello terapeutico di esposizione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Cellulosa microcristallina  
Lattosio monoidrato  
Crospovidone (tipo B)  
Idrossipropilcellulosa  
Sodio idrogeno carbonato  
Magnesio stearato

*Rivestimento della compressa:*

Lattosio monoidrato  
Ipromellosa 6 cp  
Titanio diossido (E171)  
Triacetina  
Ferro ossido giallo (E172) in *Rosuvastatina Almus 5 mg compresse rivestite con film*  
Ferro ossido rosso (E172) in *Rosuvastatina Almus 10 mg, 20 mg e 40 mg compresse rivestite con film*

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Blister:

*Rosuvastatina Almus 5, 10, 20 e 40 mg compresse rivestite con film*  
3 anni

Contenitori HDPE:

*Rosuvastatina Almus 5, 10 e 20 mg compresse rivestite con film*  
3 anni

*Rosuvastatina Almus 40 mg compresse rivestite con film*  
18 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Blister:

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Contenitori HDPE:

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister OPA/Al/PVC-Alluminio o PVC-PVDC-Alluminio:

7, 14, 15, 20, 28, 30, 30 x 1, 42, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100 x 1 compresse rivestite con film

Contenitore HDPE con tappo a vite in polipropilene e un essiccante:  
30, 100 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

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

ALMUS S.r.l. - Via Cesarea, 11/10 - 16121 Genova

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 044495012 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044495024 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044495036 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044495048 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044495051 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044495063 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044495075 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 x 1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044495087 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 42 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044495099 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044495101 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 x 1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044495113 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044495125 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044495137 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044495149 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044495152 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044495164 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044495176 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 x 1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044495188 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495190 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495202 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495214 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495226 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495238 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495240 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 x 1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495253 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 42 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495265 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495277 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 x 1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495289 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495291 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495303 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495315 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495327 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495339 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495341 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495354 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Flacone Hdpe  
AIC n. 044495366 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Flacone Hdpe

AIC n. 044495378 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495380 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495392 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495404 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495416 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495428 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495430 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 x 1 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495442 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 42 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495455 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495467 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 x 1 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495479 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495481 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495493 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495505 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495517 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495529 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495531 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 x 1 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495543 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495556 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495568 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495570 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495582 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495594 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495606 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 x 1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495618 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 42 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495620 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495632 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 x 1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495644 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495657 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495669 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495671 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495683 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495695 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495707 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 x 1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495719 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Flacone Hdpe  
AIC n. 044495721 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Flacone Hdpe  
AIC n. 044495733 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495745 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495758 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495760 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495772 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495784 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495796 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 x 1 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495808 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 42 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495810 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495822 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 x 1 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495834 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495846 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495859 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495861 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495873 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495885 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495897 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 x 1 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc-Al  
AIC n. 044495909 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495911 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495923 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 044495935 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495947 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495950 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495962 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 x 1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495974 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 42 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495986 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044495998 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 x 1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496014 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496038 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496040 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496053 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496065 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496077 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496089 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 x 1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496091 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse Flacone Hdpe  
AIC n. 044496103 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse Flacone Hdpe  
AIC n. 044496115 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044496127 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044496139 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044496141 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044496154 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044496166 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044496178 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 x 1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044496180 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 42 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044496192 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044496204 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 x 1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044496216 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044496228 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044496230 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044496242 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044496255 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044496267 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044496279 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 x 1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 044496281 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496293 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496305 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496317 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496329 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496331 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496343 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 x 1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496356 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 42 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496368 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496026 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496370 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 x 1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496382 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496394 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496406 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496418 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496420 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 x 1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 044496432 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Flacone Hdpe  
AIC n. 044496444 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Flacone Hdpe  
AIC n. 044496457 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

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

Data della prima autorizzazione: 05 giugno 2017

Data del rinnovo più recente: 17 dicembre 2018

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco