
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rosuvastatina Accord, 5 mg compresse rivestite con film

Rosuvastatina Accord, 10 mg compresse rivestite con film

Rosuvastatina Accord, 20 mg compresse rivestite con film

Rosuvastatina Accord, 40 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio).

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio).

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio).

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio).

Eccipienti con effetti noti:

Lattosio:

Ogni compressa rivestita con film da 5 mg contiene 92 mg di lattosio.

Ogni compressa rivestita con film da 10 mg contiene 89 mg di lattosio.

Ogni compressa rivestita con film da 20 mg contiene 178 mg di lattosio.

Ogni compressa rivestita con film da 40 mg contiene 164 mg di lattosio.

Rosso allura AC:

Ogni compressa rivestita con film da 40 mg contiene 0,034 mg di rosso allura AC.

Giallo tramonto FCF:

Ogni compressa rivestita con film da 40 mg contiene 0,04 mg di giallo tramonto.

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

5 mg: compressa rivestita con film, di colore giallo, rotonda, biconvessa, di circa 7,0 mm di diametro, con inciso "5" su un lato e "R" sul lato opposto.

10 mg: compressa rivestita con film, di colore rosa, rotonda, biconvessa, di circa 7,0 mm di diametro, con inciso "10" su un lato e "R" sul lato opposto.

20 mg: compressa rivestita con film, di colore rosa, rotonda, biconvessa, di circa 9,0 mm di diametro, con inciso "20" su un lato e "R" sul lato opposto.

40 mg: compressa rivestita con film, di colore rosa, ovale, biconvessa, di 11,5 mm x 6,9 mm con impresso "40" su un lato e "R" sul lato opposto

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipercolesterolemia

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

Posologia

Prima di iniziare il trattamento, il paziente deve essere sottoposto ad una dieta standard a basso contenuto di colesterolo, che deve essere mantenuta durante il trattamento. La dose deve essere scelta tenendo conto degli obiettivi della terapia e della risposta del paziente, in accordo alle linee guida attualmente in uso.

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 reduttasi. La scelta della dose iniziale deve tenere in considerazione il livello individuale di colesterolo e il rischio cardiovascolare futuro, così come il potenziale rischio di effetti indesiderati (vedi sotto). Se necessario, un adattamento al dosaggio superiore può essere effettuato dopo 4 settimane (vedere paragrafo 5.1). Alla luce dell'aumento delle segnalazioni di effetti indesiderati con la dose da 40 mg, rispetto alle dosi più basse (vedere paragrafo 4.8), il passaggio al dosaggio massimo di 40 mg deve essere considerato solo in pazienti con ipercolesterolemia grave ad alto rischio cardiovascolare (in particolare quelli con ipercolesterolemia familiare) che con la dose di 20 mg non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici stabiliti e sui quali si effettueranno periodici controlli di monitoraggio (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda la supervisione di uno specialista in caso di somministrazione della dose da 40 mg.

Prevenzione degli eventi cardiovascolari

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

Popolazione pediatrica

L'uso pediatrico deve essere effettuato solo sotto il controllo di uno specialista.

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

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

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

Nei pazienti in età pediatrica, la titolazione deve essere condotta in base alla risposta individuale ed alla tollerabilità, così come riportato dalle raccomandazioni per il trattamento pediatrico (vedere paragrafo 4.4). I bambini e gli adolescenti devono essere sottoposti a dieta standard a basso contenuto di colesterolo, prima di iniziare il trattamento con rosuvastatina; tale dieta deve essere continuata durante il trattamento con rosuvastatina.

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

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

Bambini di età inferiore a 6 anni

La sicurezza e l'efficacia dell'uso non sono state studiate nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

Pertanto Rosuvastatina Accord non va somministrato ai bambini di età inferiore a 6 anni.

Uso nei pazienti anziani

Nei pazienti di età superiore a 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 nei pazienti con insufficienza renale

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

Dosaggio nei pazienti con compromissione epatica

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

Etnia

Un'umentata esposizione sistemica è stata osservata nei soggetti asiatici (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.

Polimorfismo genetico

Sono noti specifici tipi di polimorfismo genetico che possono provocare una aumentata esposizione a rosuvastatina (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti che sono noti avere tali specifici tipi di polimorfismo, si raccomanda una dose giornaliera minore di Rosuvastatina Accord.

Dosaggio nei pazienti con predisposizione 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 costituisce un substrato di varie proteine di trasporto (per es., OATP1B1 e BCRP). Il rischio di miopatia (inclusa la rabdomiolisi) è aumentato quando Rosuvastatina Accord viene somministrata in associazione con alcuni medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di rosuvastatina a causa delle interazioni con tali proteine di trasporto (per es., la ciclosporina e alcuni inibitori della proteasi, incluse le combinazioni di ritonavir con atazanavir, lopinavir, e/o tipranavir; vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Quando possibile, devono essere presi in considerazione farmaci alternativi, e, se necessario, la sospensione temporanea della terapia con Rosuvastatina Accord. In situazioni in cui la co-somministrazione di questi medicinali con Rosuvastatina Accord è inevitabile, devono essere attentamente considerati il beneficio e il rischio del trattamento concomitante e gli adeguamenti di dosaggio di Rosuvastatina Accord (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

Uso orale.

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

4.3 Controindicazioni

Rosuvastatina Accord è controindicata:

- in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno 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 normale superiore ;
- 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.

Il dosaggio da 40 mg è controindicato nei pazienti con fattori predisponenti alla miopatia/rabdomiolisi. Tali fattori includono:

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

(vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti a carico del rene

In pazienti trattati con alte dosi di rosuvastatina, in particolare quella da 40 mg, è stata rilevata proteinuria, per lo più di origine tubulare, rilevata con un test a strisce reattive. Questo fenomeno nella maggior parte dei casi è stato transitorio o intermittente. La proteinuria non ha mostrato essere predittiva di malattia renale acuta o progressiva (vedere paragrafo 4.8). La frequenza di eventi renali seri, nell'uso successivo alla immissione in commercio, è più elevata con la dose da 40 mg. 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 superiori a 20 mg, sono stati osservati effetti a carico della muscolatura scheletrica, per es., mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiolisi. Casi molto rari di rabdomiolisi sono stati osservati con l'uso di ezetimibe in associazione con gli inibitori della HMG-CoA reduttasi. Un'interazione farmacodinamica non può essere esclusa (vedere paragrafo 4.5) e deve essere usata cautela con il loro uso combinato.

Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, il tasso di segnalazioni di rabdomiolisi associata a rosuvastatina nell'uso successivo alla immissione in commercio, è più alto con la dose da 40 mg.

Dosaggio della creatininchinasi

Il dosaggio della creatininchinasi (CK) non deve essere effettuato dopo intensa attività fisica o in presenza di un'altra possibile causa di aumento della CK che possa confondere l'interpretazione del risultato. Se i livelli di CK sono significativamente elevati nei valori basali (oltre 5 volte il limite

normale superiore), deve essere effettuato un test di conferma entro 5-7 giorni. Il trattamento non deve essere iniziato se la ripetizione del test conferma un valore basale di CK superiore a 5 volte il limite normale superiore,.

Prima del trattamento

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

- danno renale
- ipotiroidismo
- storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie
- storia pregressa di tossicità muscolare con altri inibitori della HMGCoA reduttasi o fibrati
- abuso di alcol
- età superiore a 70 anni
- casi in cui si può verificare un aumento dei livelli plasmatici (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.2)
- uso concomitante di fibrati.

In tali pazienti il rischio del trattamento va considerato in relazione al possibile beneficio e si raccomanda il monitoraggio clinico. Il trattamento non deve essere iniziato se i livelli di CK sono significativamente elevati nei valori basali (oltre 5 volte il limite normale superiore).

Durante il trattamento

Si deve chiedere ai pazienti di comunicare immediatamente la comparsa di dolore muscolare inspiegabile, debolezza o crampi, 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 (oltre 5 volte il limite normale superiore), o se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani (anche se i livelli di CK sono inferiori o uguali a 5 volte il limite normale superiore). La ripresa della terapia con Rosuvastatina Accord o con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, può essere riconsiderata se i sintomi scompaiono e i livelli di CK tornano alla normalità, utilizzando la dose più bassa e sotto stretto controllo medico. In pazienti asintomatici non è richiesto il monitoraggio di routine dei livelli di CK.

Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immunomediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con le statine, inclusa rosuvastatina. L'IMNM è clinicamente caratterizzata da debolezza muscolare prossimale ed elevata creatinichinasi nel siero, che persistono nonostante l'interruzione del trattamento con le statine.

In studi clinici effettuati su un piccolo numero di pazienti, trattati con Rosuvastatina Accord e terapia concomitanti, non c'è stata evidenza di un aumento degli effetti a carico della muscolatura scheletrica. Tuttavia si è registrato un aumento dell'incidenza di miosite e di miopatia nei pazienti sottoposti a terapia con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi somministrati insieme a derivati dell'acido fibrico, compreso gemfibrozil, ciclosporina, acido nicotinico, antifungini azolici, inibitori delle proteasi e antibiotici macrolidi. Gemfibrozil aumenta il rischio di miopatia quando viene somministrato in concomitanza con alcuni inibitori della HMG-CoA reduttasi; pertanto, la combinazione di Rosuvastatina Accord e gemfibrozil deve essere evitata. Il beneficio, in termini di ulteriori alterazioni dei livelli lipidici, a seguito dell'uso combinato di Rosuvastatina Accord con fibrati o niacina, deve essere attentamente valutato in relazione ai potenziali rischi derivati dall'uso di tali combinazioni. L'uso concomitante della dose da 40 mg con fibrati è controindicato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). L'uso combinato di rosuvastatina e acido fusidico deve essere evitato. Ci sono state segnalazioni di rabdiomiolisi (incluse alcune fatali) in pazienti in trattamento con tale combinazione (vedere paragrafo 4.5).

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

Effetti a carico del fegato

Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, Rosuvastatina Accord deve essere usata 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 di transaminasi sieriche è di oltre 3 volte il limite normale superiore, il trattamento con Rosuvastatina Accord deve essere interrotto o la dose deve essere ridotta. La frequenza di eventi epatici gravi (che consistono principalmente in un aumento delle transaminasi epatiche) nell'esperienza successiva alla immissione in commercio, è più elevata alla dose di 40 mg.

Nei pazienti con ipercolesterolemia secondaria causata da ipotiroidismo o da sindrome nefrosica, la terapia con Rosuvastatina Accord va iniziata solo dopo il trattamento di queste patologie.

Etnia

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

Inibitori delle proteasi

E' stata osservata una maggiore esposizione sistemica alla rosuvastatina nei soggetti trattati con rosuvastatina in concomitanza con vari inibitori delle proteasi in combinazione con ritonavir. Nei pazienti affetti da HIV e trattati con inibitori della proteasi, con l'uso di rosuvastatina occorre prendere in considerazione sia il beneficio della riduzione dei lipidi, sia la possibilità di un aumento della concentrazione plasmatica di rosuvastatina quando ha inizio il trattamento e fino a stabilire la dose idonea di rosuvastatina, in pazienti trattati con inibitori della proteasi. L'uso concomitante con gli inibitori delle proteasi va evitato, a meno che non si adatti il dosaggio di Rosuvastatina Accord (vedere paragrafo 4.2 e 4.5).

Intolleranza al lattosio

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

Malattia interstiziale polmonare

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

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 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 riportata di diabete mellito è stata 2,8% nel gruppo trattato con rosuvastatina e 2,3% nel gruppo con placebo, soprattutto nei pazienti con glicemia a digiuno 5,6-6,9 mmol/l.

Popolazione pediatrica

La valutazione della crescita lineare (altezza), peso, BMI (indice di massa corporea), e delle caratteristiche secondarie di maturazione sessuale secondo la stadiazione di Tanner, nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni che prendono rosuvastatina e limitata ad un periodo di due anni.

Dopo due anni di studio di tale trattamento, non è stato rilevato alcun effetto su crescita, peso, indice di massa corporea (BMI) o maturazione sessuale (vedere paragrafo 5.1).

In uno studio clinico di bambini e adolescenti trattati con rosuvastatina per 52 settimane, sono stati osservati più frequentemente aumenti di CK > 10xULN e sintomi muscolari dopo un esercizio fisico, o una maggiore attività fisica, rispetto alle osservazioni effettuate in studi clinici negli adulti (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni allergiche con i pigmenti coloranti di alluminio giallo tramonto FCF e rosso allura AC

Le compresse rivestite con film di Rosuvastatina Accord da 40 mg contengono il pigmento colorante di alluminio-giallo tramonto FCF e il pigmento colorante di alluminio-rosso allura AC, che possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto dei farmaci co-somministrati su rosuvastatina

Inibitori della proteina di trasporto: rosuvastatina è un substrato per alcune proteine di trasporto incluso il trasportatore della captazione epatica OATP1B1 e il trasportatore dell'efflusso BCRP. La somministrazione concomitante di Rosuvastatina Accord con medicinali che sono inibitori di queste proteine trasportatrici può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina e un aumentato rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e Tabella 1).

Ciclosporina:

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

Inibitori della proteasi:

sebbene l'esatto meccanismo di interazione non sia noto, l'uso concomitante con inibitori della proteasi può aumentare fortemente l'esposizione a rosuvastatina (vedere Tabella 1). Per esempio, in

uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di 10 mg di rosuvastatina e di un prodotto in combinazione di due inibitori della proteasi (300 mg di atazanavir / 100 mg ritonavir), in volontari sani, è stato associato ad un aumento di circa tre volte e sette volte, rispettivamente, di AUC e C_{max} di rosuvastatina. L'uso concomitante di rosuvastatina con alcune combinazioni di inibitori delle proteasi può essere preso in considerazione dopo un'attenta valutazione dell'adattamento del dosaggio di rosuvastatina, sulla base del previsto aumento dell'esposizione a rosuvastatina (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e Tabella 1).

Gemfibrozil e altri medicinali ipolipemizzanti:

l'uso concomitante di Rosuvastatina Accord e gemfibrozil determina un aumento di 2 volte della C_{max} e AUC di rosuvastatina (vedi paragrafo 4.4).

Sulla base di dati ottenuti da studi specifici di interazione, non sono attese interazioni farmacocinetiche rilevanti con fenofibrato, tuttavia possono verificarsi interazioni farmacodinamiche. Gemfibrozil, fenofibrato, altri fibrati e dosi ipolipemizzanti (\geq o uguale a 1g/giorno) di niacina (acido nicotinic) aumentano il rischio di miopatia quando somministrati in concomitanza con inibitori della HMG-CoA reduttasi, probabilmente perché possono causare miopatia quando somministrati da soli. La dose da 40 mg è controindicata con l'uso concomitante di un fibrato (vedi paragrafi 4.3 e 4.4). Anche questi pazienti devono iniziare con la dose da 5 mg.

Ezetimibe:

In soggetti ipercolesterolemici, l'uso concomitante di 10 mg di Rosuvastatina Accord e 10 mg di ezetimibe comporta un aumento di 1,2 volte della AUC di rosuvastatina (Tabella 1). In termini di effetti indesiderati, una interazione farmacodinamica tra Rosuvastatina Accord ed ezetimibe, non può essere esclusa (vedere paragrafo 4.4).

Antiacidi:

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

Eritromicina:

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

Enzimi del citocromo P450:

i risultati di studi effettuati *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 di 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 adattamenti della dose di rosuvastatina (vedere anche Tabella 1):

Quando è necessario somministrare Rosuvastatina Accord contemporaneamente ad altri medicinali noti per aumentare l'esposizione a rosuvastatina, la dose di Rosuvastatina Accord deve essere adattata. Bisogna iniziare con una dose giornaliera di 5 mg di Rosuvastatina Accord se l'aumento previsto in termini di esposizione (AUC) è di circa 2 volte o superiore. La dose massima giornaliera di Rosuvastatina Accord deve essere regolata in modo che l'esposizione di rosuvastatina attesa non ecceda quella di 40 mg di dose giornaliera di Rosuvastatina Accord, assunta senza interagire con medicinali, per esempio, una dose di 20 mg di Rosuvastatina Accord con gemfibrozil (aumento di 1,9 volte), e una dose di 10 mg di Rosuvastatina Accord con la combinazione di atazanavir/ritonavir (aumento di 3,1 volte).

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

Regime di dosaggio del Farmaco interagente	Regime di dosaggio di rosuvastatina	Modifica dell'AUC* di rosuvastatina
Ciclosporina da 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 dose di carico 300 mg. Seguita da 75 mg dopo 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 mg, 7 giorni	40 mg, 7 giorni	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 giorni	10 mg, dose singola	↔
Fenofibrato 67 mg TID, 7 giorni	10 mg, 7 giorni	↔
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	↔
Erithromicina 500 mg QID, 7 giorni	80 mg, dose singola	28%↓
Baicalina 50 mg TID, 14 giorni	20 mg, dose singola	47% ↓
<p>* I dati forniti come variazione di "x-volte" rappresentano un semplice rapporto tra co-somministrazione e somministrazione di rosuvastatina da sola. I dati forniti come variazione % rappresentano la % di differenza rispetto alla sola rosuvastatina.</p> <p>L'aumento è indicato come "↑", nessuna variazione come "↔", la diminuzione con "↓".</p> <p>** Diversi studi di interazione sono stati effettuati a differenti dosaggi di rosuvastatina, la tabella mostra il rapporto più significativo</p> <p>OD = una volta al giorno; BID = due volte al giorno; TID = tre volte al giorno; QID = quattro volte al giorno</p>		

Effetto della rosuvastatina sui medicinali co-somministrati

Antagonisti della vitamina K:

come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di Rosuvastatina Accord nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con antagonisti della vitamina K (ad es., warfarin o un altro anticoagulante cumarinico), possono provocare un aumento del Rapporto Internazionale Normalizzato (International Normalized Ratio, INR). L'interruzione o riduzione del dosaggio di Rosuvastatina Accord può comportare una diminuzione dell'INR. In tali situazioni, un monitoraggio appropriato dell'INR è auspicabile.

Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva (TSO):

l'uso contemporaneo di rosuvastatina e di contraccettivi orali ha causato un aumento dell'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. Negli studi clinici, tuttavia, tale combinazione è stata ampiamente usata nelle donne ed è risultata ben tollerata.

Altri farmaci:

Digossina:

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

Acido fusidico:

Non sono stati condotti studi d'interazione con rosuvastatina e acido fusidico. Come con altre statine, eventi muscolari, inclusa rabdomiolisi, sono stati osservati con l'uso concomitante di rosuvastatina e acido fusidico, successivamente alla immissione in commercio .

Di conseguenza, la combinazione rosuvastatina e acido fusidico non è raccomandata. Se possibile, si raccomanda una temporanea interruzione del trattamento con rosuvastatina. Se inevitabile, i pazienti devono essere strettamente monitorati.

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 e allattamento

Rosuvastatina Accord 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, durante la gravidanza, il rischio potenziale derivante dall'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi supera i vantaggi del trattamento. Gli studi sull'animale hanno fornito prove limitate di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Se una paziente rimane incinta durante la terapia con questo prodotto, il trattamento deve essere immediatamente interrotto.

Rosuvastatina Accord 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 rosuvastatina abbia effetti su tali capacità. Quando si guidano veicoli o si usano macchinari, deve però essere tenuto presente che durante il trattamento si possono verificare vertigini.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati rilevati durante l'uso di Rosuvastatina Accord sono generalmente lievi e transitori. Durante gli studi clinici controllati, meno del 4% dei pazienti trattati con rosuvastatina ha interrotto lo studio a causa di effetti indesiderati.

Tabella delle reazioni avverse

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

Tabella 2. Reazioni avverse basate su dati provenienti da studi clinici e dall'esperienza successiva alla immissione in commercio

Classificazione per organi e sistemi secondo MedDRA	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$)	Molto raro ($< 1/10,000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			Trombocitopenia		
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			Reazioni di ipersensibilità incluso angioedema		
<i>Patologie endocrine</i>	Diabete mellito ¹				
<i>Disturbi psichiatrici</i>					Depressione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea Vertigini			Polineuropati a Perdita di memoria	Neuropatia periferica Disturbi del sonno (inclusi insonnia e incubi)
<i>Patologie respiratorie,</i>					Tosse, Dispnea

Classificazione per organi e sistemi secondo MedDRA	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$)	Molto raro ($< 1/10,000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<i>toraciche e mediastiniche</i>					
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Costipazione e 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 Rash Urticaria			Sindrome di Stevens-Johnson
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Mialgia		Miopatia (inclusa miosite), Rabdomiolisi	Artralgia	Patologie del tendine, a volte complicate da rottura Miopatia necrotizzante immunomediata.
<i>Patologie renali e urinarie</i>				Ematuria	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>				Ginecomastia	
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Astenia				Edema

¹ La frequenza dipenderà dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol /

Classificazione per organi e sistemi secondo MedDRA	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$)	Molto raro ($< 1/10,000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
L, BMI > 30kg/m ² , aumento dei 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: nei pazienti trattati con rosuvastatina è stata riscontrata presenza di proteine nelle urine, per lo più di origine tubulare, rilevata con un test a strisce reattive per le analisi delle urine. Un aumento della presenza di proteine nelle urine (passaggio da assenza di proteine o tracce a + ed oltre) è stato riscontrato in meno dell'1% dei pazienti durante il trattamento con 10 e 20 mg ed in circa il 3% dei pazienti trattati con 40 mg. Un aumento minore nel passaggio da assenza o tracce a + è stato osservato con la dose da 20 mg. Nella maggior parte dei casi, la proteinuria diminuisce o scompare spontaneamente con il proseguire della terapia. La revisione di dati provenienti da studi clinici e dall'esperienza successiva alla immissione in commercio, non ha identificato un'associazione causale tra proteinuria e danno renale acuto o progressivo.

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

Effetti a carico della muscolatura scheletrica: nei pazienti trattati con rosuvastatina, a tutte le dosi ed in particolare con dosi superiori a 20 mg, sono stati osservati effetti a carico della muscolatura scheletrica, per es., mialgia, miopatia (inclusa miosite) e, raramente, rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta. Un aumento dose-correlato dei livelli di CK è stato osservato in pazienti che assumevano rosuvastatina; nella maggior parte dei casi, si trattava di aumenti lievi, asintomatici e transitori. In caso di alti livelli di CK (oltre 5 volte il limite normale superiore), il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4.).

Effetti a carico del fegato: Come con gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, in un numero ridotto di pazienti in terapia con rosuvastatina è stato osservato un aumento dose-correlato delle transaminasi; nella maggior parte dei casi si trattava di un aumento lieve, asintomatico e transitorio. Con alcune statine sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

- Disfunzioni sessuali

-
-
- Casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, specialmente con 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: aumenti della creatin-chinasi oltre 10 volte il limite normale superiore di e sintomi muscolari dopo esercizio fisico o una più intensa attività fisica, sono stati osservati più frequentemente in uno studio clinico di 52 settimane in bambini e adolescenti, rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.4). Per altri versi, il profilo di sicurezza della rosuvastatina è risultata simile nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non è disponibile un trattamento specifico in caso di sovradosaggio. Nel caso si verificasse tale evenienza, il paziente dovrà ricevere un trattamento sintomatico e l'instaurazione delle necessarie misure di supporto come richiesto. La funzionalità epatica e i livelli di CK devono essere monitorati. L'emodialisi non è ritenuta essere di utilità.

5 PROPRIETA' 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 conversione da 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A in mevalonato, un precursore del colesterolo. Il sito primario di azione della rosuvastatina è il fegato, l'organo bersaglio per l'abbassamento del colesterolo.

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

Effetti farmacodinamici

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

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

Dose	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	nonHDL-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 è 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 successivamente mantenuta .

Efficacia clinica e sicurezza

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

Dai dati ottenuti dagli studi di fase III, rosuvastatina ha mostrato efficacia 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 gli obiettivi stabiliti dalle linee guida della Società Europea per l'Arteriosclerosi (SEA; 1998); circa l'80% dei pazienti trattati con rosuvastatina 10 mg ha raggiunto i livelli di LDL-C indicati in tali linee guida (<3 mmol/l).

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

In uno studio in aperto con titolazione forzata della dose, eseguito 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. Nella popolazione complessiva la riduzione media dei livelli di LDL-C è stata pari al 22%.

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

In uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo (METEOR) su 984 pazienti, di età compresa tra 45 e 70 anni e a basso rischio di malattia coronarica (definiti con un rischio di Framingham < 10% in 10 anni), con un livello medio di LDL-C di 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), ma con aterosclerosi subclinica, rilevata attraverso l'ispessimento dell'intima-media carotidea (Carotid Intima Media Thickness - CIMT), sono stati randomizzati a 40 mg di rosuvastatina una volta al giorno o placebo per due anni. Rosuvastatina ha significativamente ritardato di -0,0145 mm/anno (95% Intervallo di Confidenza -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$) la velocità di progressione massima di CIMT nei 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 ad una progressione di +0,0131 mm/anno (1,12%/anno ($p < 0,0001$)), osservata per il placebo. Non è stata al momento dimostrata una correlazione diretta tra la diminuzione del CIMT e la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari.

La popolazione studiata in METEOR era 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 nei pazienti con ipercolesterolemia grave 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), è stato valutato l'effetto di rosuvastatina sull'insorgenza di eventi cardiovascolari aterosclerotici maggiori in 17.802 uomini (≥ 50 anni) e donne (≥ 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" effettuata su un sottogruppo di pazienti ad alto rischio con un punteggio basale per il rischio di Framingham > 20% (1558 soggetti), è stata osservata una significativa riduzione dell'end-point 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 del 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 valore del rischio al basale SCORE $\geq 5\%$ (estrapolati per includere soggetti di età superiore ai 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 del 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 effetto indesiderato. Gli effetti indesiderati 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 esantema (0,02% con rosuvastatina, 0,03% con placebo). Gli effetti indesiderati 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, di 12 settimane ($n = 176$, 97 maschi e 79 femmine), seguito da una fase di titolazione della dose di rosuvastatina, durato 40 settimane ($n = 173$, 96 maschi e 77 femmine), in aperto, con pazienti di età compresa fra 10-17 anni (stadio di Tanner II-V, femmine in post-menarca da almeno un anno) con ipercolesterolemia familiare eterozigote, hanno ricevuto rosuvastatina 5, 10 o 20 mg o placebo, giornalmente per 12 settimane, e successivamente tutti hanno assunto rosuvastatina ogni giorno per 40 settimane. All'inizio dello studio, circa il 30% dei pazienti era di età compresa fra 10-13 anni e circa il 17%, 18%, 40%, e il 25% era rispettivamente allo stadio di Tanner II, III, IV e V.

L'LDL-C si è ridotto rispettivamente del 38,3%, 44,6% e 50,0% con rosuvastatina 5, 10 e 20 mg, rispetto allo 0,7% per il gruppo trattato con placebo.

Alla fine delle 40 settimane, la titolazione per obiettivo, in aperto, con un dosaggio fino ad un massimo di 20 mg una volta al giorno, 70 pazienti su 173 (40,5%) avevano raggiunto l'obiettivo di un valore LDL-C inferiore a 2,8 mmol/l.

Dopo 52 settimane di studio del trattamento, non è stato rilevato alcun effetto su crescita, peso, indice di massa corporea (BMI) o maturazione sessuale (vedi paragrafo 4.4). Questo studio ($n = 176$) non era adatto per il confronto di rari effetti indesiderati al farmaco.

Rosuvastatina è stata inoltre studiata in un altro studio di titolazione della dose in funzione dell'obiettivo, della durata di due anni, in aperto, condotto su 198 bambini affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote, di età compresa tra i 6 e i 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 i 6 e i 9 anni (n=64), la dose poteva essere titolata fino ad 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 ad 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 di -43% (valore basale: 236 mg/dL, 24esimo mese: 133 mg/dL). Per ogni fascia di età, le riduzioni percentuali medie LS dai valori basali di colesterolo LDL sono state di -43% (valore basale: 234 mg/dL, 24esimo mese: 124 mg/dL), di -45% (valore basale: 234 mg/dL, 24esimo mese: 124 mg/dL) e di -35% (valore basale: 241 mg/dL, 24esimo mese: 153 mg/dL) nei gruppi di età dai 6 a < di 10 anni, da 10 a < di 14 anni, e da 14 a < di 18 anni, rispettivamente.

Rosuvastatina 5 mg, 10 mg e 20 mg ha inoltre portato 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 relative al profilo lipidico e sono state mantenute per 2 anni.

Non è stato osservato nessun effetto su crescita, peso, indice di massa corporea (BMI) o maturazione sessuale, dopo 24 mesi di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

Metabolismo: rosuvastatina viene metabolizzata in maniera limitata (circa il 10%). Studi *in vitro* sul metabolismo effettuati epatociti umani, indicano che rosuvastatina non è un buon substrato per il

metabolismo basato su 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 circa il 50% meno attivo di rosuvastatina, mentre la forma lattonica è considerata clinicamente inattiva. Rosuvastatina è responsabile per più del 90% dell'attività di inibizione dell'HMG-CoA reduttasi circolante.

Escrezione: rosuvastatina viene eliminata, per circa il 90%, attraverso le feci, in forma immodificata (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 nelle urine in forma immodificata. L'emivita è di circa 19 ore e non aumenta con l'aumentare del dosaggio. La media geometrica della clearance plasmatica è di circa 50 litri/ora (coefficiente di variazione 21,7%). Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, la captazione epatica di rosuvastatina coinvolge il trasportatore di membrana OATP-C. Questo trasportatore è importante per l'eliminazione epatica di rosuvastatina.

Linearità: l'esposizione sistemica di rosuvastatina aumenta in maniera proporzionale con la dose. I parametri farmacocinetici non si modificano dopo somministrazione di dosi multiple giornaliere.

Popolazioni speciali:

Età e sesso: negli adulti non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente rilevante dato dall'età o dal sesso sulla farmacocinetica di rosuvastatina. La farmacocinetica di rosuvastatina in bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote era simile a quella dei volontari adulti (vedere "Popolazione pediatrica", di seguito).

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

Insufficienza renale: in uno studio condotto 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 sulle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina o del metabolita N-desmetil.

In soggetti con grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min) si è riscontrato un aumento pari a 3 volte della concentrazione plasmatica del farmaco e 9 volte per quella del metabolita N-desmetil rispetto ai volontari sani. In soggetti sottoposti a emodialisi, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario 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'umentata esposizione a rosuvastatina in soggetti con punteggio Child-Pugh = 7 o inferiore. Tuttavia, in due soggetti con punteggio Child-Pugh di 8 e 9 è stato riscontrato un aumento dell'esposizione sistemica a rosuvastatina di almeno 2 volte rispetto ai soggetti con punteggi Child-Pugh più bassi. Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child-Pugh > 9.

Polimorfismo genetico: gli inibitori della HMG-CoA reduttasi, inclusa rosuvastatina, coinvolgono le proteine di trasporto OATP1B1 e BCRP. In pazienti con polimorfismo genetico SLCO1B1 (OATP1B1) e/o ABCG2 (BCRP), esiste il rischio di aumentata esposizione a rosuvastatina. Polimorfismi individuali SLCO1B1 c.521CC e ABCG2 c.421AA sono associati a una più alta esposizione alla rosuvastatina (AUC) rispetto ai genotipi SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Questo specifico genotipo non è stabilito nella pratica clinica, ma ai pazienti portatori di tali polimorfismi, deve essere somministrata una dose giornaliera minore di Rosuvastatina Accord.

Popolazione pediatrica: due studi di farmacocinetica con rosuvastatina (somministrata in compresse) in pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare eterozigote, di età compresa tra 10 e 17 anni o tra 6 e 17 anni (214 pazienti totali) hanno evidenziato che l'esposizione nei pazienti pediatrici sembra comparabile o inferiore all'esposizione nei pazienti adulti. L'esposizione a rosuvastatina era prevedibile con riferimento alla dose e al tempo su un periodo superiore a 2 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale carcinogenico, i dati preclinici non rivelano 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, nel ratto ed in minor misura effetti sulla cistifellea nei cani, ma non nelle scimmie. In aggiunta, ai dosaggi più alti, è stata osservata tossicità testicolare nelle scimmie e nei cani. La tossicità riproduttiva è stata evidente nei ratti, con cucciolate di ridotte dimensioni, peso e sopravvivenza del cucciolo, osservata alle dosi tossiche materne, dove le esposizioni sistemiche sono state decisamente sopra il livello terapeutico di esposizione.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio anidro

Cellulosa microcristallina (E460)

Magnesio ossido

Magnesio stearato (E470b)

Crospovidone (E1202)

Rivestimento della compressa

5 mg -

Ipromellosa (E464)

Triacetina (E1518)

Titanio diossido (E171)

Lattosio monoidrato

Ferro ossido giallo (E172).

10 mg e 20 mg -

Opadry II 39K540032 rosa, contenente:

Ipromellosa (E464),

Triacetina (E1518),

Titanio diossido (E171),

Lattosio monoidrato,

Ferro ossido giallo (E172),

pigmento di Alluminio-Giallo chinolina (E104),

pigmento di Alluminio-Blu brillante FCF (E133).

40 mg -

Opadry II 39K540012 rosa, contenente:

Ipromellosa (E464),

Triacetina (E1518),

Titanio diossido (E171)

Lattosio monoidrato

pigmento di Alluminio-Giallo tramonto FCF (E110)

pigmento di Alluminio-Rosso allura AC (E129)

pigmento di Alluminio-Blu brillante FCF (E133).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Blister: 2 anni

Flaconi: periodo di validità in uso dopo prima apertura, 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di temperatura di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister Alu-Alu e flaconi in HDPE (flaconi in HDPE bianco opaco con tappo in polipropilene bianco opaco e contenitore disidratante bianco opaco con scritta in blu)

Confezioni:

5mg: Blister: 7, 28, 30, 60, 84, 90 o 98 compresse.

Flaconi HDPE: 30 o 500 (confezione ospedaliera) compresse

10mg: Blister: 7, 28, 30, 60, 84, 90, 98 o 100 compresse.

Flaconi HDPE: 30 o 500 (confezione ospedaliera) compresse

20mg: Blister: 7, 28, 30, 60, 84, 90, 98 o 100 compresse.

Flaconi HDPE: 30 o 500 (confezione ospedaliera) compresse

40mg: Blister: 7, 28, 30, 60, 90, 98 o 100 compresse.

Flaconi HDPE: 500 (confezione ospedaliera) compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited,
Sage House,
319, Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043724018 - 5 mg compresse rivestite con film. 7 compresse in blister Al/Al
043724020 - 5 mg compresse rivestite con film. 28 compresse in blister Al/Al
043724032 - 5 mg compresse rivestite con film. 30 compresse in blister Al/Al
043724044 - 5 mg compresse rivestite con film. 60 compresse in blister Al/Al
043724057 - 5 mg compresse rivestite con film. 84 compresse in blister Al/Al
043724069 - 5 mg compresse rivestite con film. 90 compresse in blister Al/Al
043724071 - 5 mg compresse rivestite con film. 98 compresse in blister Al/Al
043724083 - 5 mg compresse rivestite con film. 30 compresse in flacone HDPE
043724095 - 5 mg compresse rivestite con film. 500 COMPRESSE IN FLACONE
HDPE (CONFEZIONE OSPEDALIERA)
043724107 - 10 mg compresse rivestite con film. 7 compresse in blister Al/Al
043724119 - 10 mg compresse rivestite con film. 28 compresse in blister Al/Al
043724121 - 10 mg compresse rivestite con film. 30 compresse in blister Al/Al
043724133 - 10 mg compresse rivestite con film. 60 compresse in blister Al/Al
043724145 - 10 mg compresse rivestite con film. 84 compresse in blister Al/Al
043724158 - 10 mg compresse rivestite con film. 90 compresse in blister Al/Al
043724160 - 10 mg compresse rivestite con film. 98 compresse in blister Al/Al
043724172 - 10 mg compresse rivestite con film. 100 compresse in blister Al/Al
043724184 - 10 mg compresse rivestite con film. 30 compresse in flacone HDPE

043724196 - 10 mg compresse rivestite con film. 500 compresse in flacone HDPE (CONFEZIONE OSPEDALIERA)

043724208 - 20 mg compresse rivestite con film. 7 compresse in blister Al/Al

043724210 - 20 mg compresse rivestite con film. 28 compresse in blister Al/Al

043724222 - 20 mg compresse rivestite con film. 30 compresse in blister Al/Al

043724234 - 20 mg compresse rivestite con film. 60 compresse in blister Al/Al

043724246 - 20 mg compresse rivestite con film. 84 compresse in blister Al/Al

043724259 - 20 mg compresse rivestite con film. 90 compresse in blister Al/Al

043724261 - 20 mg compresse rivestite con film. 98 compresse in blister Al/Al

043724273 - 20 mg compresse rivestite con film. 100 compresse in blister Al/Al

043724285 - 20 mg compresse rivestite con film. 30 compresse in blister Al/Al

043724297 - 20 mg compresse rivestite con film. 500 compresse in flacone HDPE (CONFEZIONE OSPEDALIERA)

043724309 - "40 mg compresse rivestite con film. 7 compresse in blister Al/Al

043724311 - 40 mg compresse rivestite con film. 28 compresse in blister Al/Al

043724323 - 40 mg compresse rivestite con film. 30 compresse in blister Al/Al

043724335 - 40 mg compresse rivestite con film. 60 compresse in blister Al/Al

043724347 - 40 mg compresse rivestite con film . 90 compresse in blister Al/Al

043724350 - 40 mg compresse rivestite con film. 98 compresse in blister Al/Al

043724362 - 40 mg compresse rivestite con film. 100 compresse in blister Al/Al

043724374 - 40 mg compresse rivestite con film. 500 compresse in flacone HDPE (CONFEZIONE OSPEDALIERA)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO