

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rosuvastatina HCS 5 mg compresse rivestite con film
Rosuvastatina HCS 10 mg compresse rivestite con film
Rosuvastatina HCS 15 mg compresse rivestite con film
Rosuvastatina HCS 20 mg compresse rivestite con film
Rosuvastatina HCS 30 mg compresse rivestite con film
Rosuvastatina HCS 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 15 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 30 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 effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film da 5 mg contiene 20,0 mg di lattosio anidro.
Ogni compressa rivestita con film da 10 mg contiene 40,0 mg di lattosio anidro
Ogni compressa rivestita con film da 15 mg contiene 60,0 mg di lattosio anidro
Ogni compressa rivestita con film da 20 mg contiene 80,0 mg di lattosio anidro
Ogni compressa rivestita con film da 30 mg contiene 120,0 mg di lattosio anidro
Ogni compressa rivestita con film da 40 mg contiene 160,0 mg di lattosio anidro

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

5 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore rosso-marrone, rotonde, leggermente biconvesse con i bordi smussati, con inciso il numero 5 su un lato della compressa (diametro: 6 mm).

10 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore giallo-brunastre, rotonde, leggermente biconvesse con i bordi smussati, con inciso il numero 10 su un lato della compressa (diametro: 8 mm).

15 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore rosa, rotonde, biconvesse con i bordi smussati, con inciso il numero 15 su un lato della compressa (diametro: 9 mm).

20 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore bianco o quasi bianco, rotonde, leggermente biconvesse con i bordi smussati, con inciso il numero 20 su un lato della compressa (diametro: 10 mm).

30 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore bianco o quasi bianco, biconvesse, a forma di capsula, con inciso il numero 30 su un lato della compressa (dimensioni: 15 mm x 8 mm).

40 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore giallo-brunastre, biconvesse, a forma di capsula, con inciso il numero 40 su un lato della compressa (dimensioni: 16 mm x 9 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipercolesterolemia

Adulti, adolescenti e bambini a partire dall'età di 6 anni affetti da ipercolesterolemia primaria (tipo IIa, inclusa l'ipercolesterolemia familiare eterozigote) o dislipidemia mista (tipo IIb), in aggiunta alla dieta, quando la risposta a quest'ultima e ad altri trattamenti non farmacologici (per es., esercizio fisico, riduzione di peso) risulta essere inadeguata.

Ipercolesterolemia familiare omozigote, in aggiunta alla dieta e ad altri trattamenti per la riduzione dei lipidi (per es., LDL aferesi) o quando tali trattamenti non risultano appropriati.

Prevenzione degli eventi cardiovascolari

Prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori in pazienti ad alto rischio per un primo evento cardiovascolare (vedere paragrafo 5.1), in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Prima di iniziare il trattamento il paziente deve essere sottoposto ad una dieta standard per ridurre il colesterolo che deve essere mantenuta anche durante il trattamento. La dose deve essere personalizzata tenendo conto degli obiettivi della terapia e della risposta del paziente, utilizzando le linee guida terapeutiche attualmente in uso.

Rosuvastatina HCS può essere somministrato a qualunque ora del giorno, con o senza cibo.

Non tutti i dosaggi di compresse di Rosuvastatina HCS potrebbero essere disponibili.

Trattamento dell'ipercolesterolemia

La dose iniziale raccomandata è di 5 o 10 mg, una volta al giorno, per via orale, sia per i pazienti non precedentemente trattati con statine, sia per quelli precedentemente trattati con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. La scelta della dose iniziale deve tenere conto del livello individuale di colesterolo e il futuro rischio cardiovascolare, così come il potenziale rischio di reazioni avverse. Se necessario, potrà essere effettuato un adattamento della dose al dosaggio superiore dopo 4 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Alla luce dell'aumento delle segnalazioni di reazioni avverse con la dose da 40 mg, rispetto ai dosaggi inferiori (vedere paragrafo 4.8), il passaggio al dosaggio di 30 mg o a quello massimo di 40 mg, deve essere considerato solo in pazienti con grave ipercolesterolemia 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 30 mg o 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).

Anziani

Nei pazienti con età superiore ai 70 anni, la dose iniziale raccomandata è di 5 mg (vedere paragrafo 4.4). Non sono necessari altri adattamenti posologici in relazione all'età.

Pazienti con danno renale

Non è necessario alcun adattamento della dose nei pazienti con danno renale da lieve a moderato.

Nei pazienti con danno renale moderato (clearance della creatinina <60 ml/min), la dose iniziale raccomandata è di 5 mg. Le dosi da 30 mg e da 40 mg sono controindicate nei pazienti con danno renale moderato. Nei pazienti con danno renale grave, l'uso di Rosuvastatina HCS è controindicato per tutti i dosaggi (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 5.2).

Dosaggio nei pazienti con compromissione epatica

In soggetti con punteggio Child-Pugh di 7 o inferiore non è stata osservata una aumentata esposizione sistemica a rosuvastatina, riscontrata invece nei soggetti con punteggio Child-Pugh di 8 e 9 (vedere paragrafo 5.2). In tali 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 HCS è controindicata nei pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

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

Bambini e adolescenti da 6 a 17 anni di età (Scala di Tanner <II-V)

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

- Nei bambini da 6 a 9 anni di età con ipercolesterolemia familiare etorozigote, la dose abituale è compresa nell'intervallo 5 – 10 mg, una volta al giorno, per via orale. La sicurezza e l'efficacia delle dosi maggiori di 10 mg non sono state studiate in questa popolazione.
- Nei bambini da 10 a 17 anni di età con ipercolesterolemia familiare etorozigote, la dose abituale è compresa nell'intervallo 5 – 20 mg, una volta al giorno, per via orale. La sicurezza e l'efficacia delle dosi maggiori di 20 mg non sono state studiate in questa popolazione.

Nei pazienti pediatrici la titolazione deve essere condotta in accordo alla risposta individuale ed alla tollerabilità, così come previsto dalle raccomandazioni relative al trattamento pediatrico (vedere paragrafo 4.4). Bambini e adolescenti, prima di iniziare il trattamento con rosuvastatina, devono seguire una dieta standard per ridurre i livelli di colesterolo; questa dieta deve proseguire durante l'assunzione di rosuvastatina.

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

Le compresse da 30 mg e da 40 mg non sono adatte per l'uso nei pazienti pediatrici.

Bambini di età inferiore a 6 anni

Non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia d'uso in bambini di età inferiore a 6 anni. Pertanto, l'uso di Rosuvastatina HCS nei bambini di età inferiore a 6 anni, va evitato.

Etnia

Nei soggetti asiatici è stata osservata un'aumentata esposizione sistemica (vedere paragrafo 4.3, paragrafo 4.4 e paragrafo 5.2). Nei pazienti di origine asiatica la dose iniziale raccomandata è di 5 mg. In tali pazienti, le dosi di 30 mg e 40 mg sono controindicate.

Polimorfismi genetici

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

Posologia nei pazienti con fattori predisponenti alla miopia

La dose iniziale raccomandata per i pazienti con fattori predisponenti alla miopia è di 5 mg (vedere paragrafo 4.4). Le dosi di 30 mg e 40 mg sono controindicate in alcuni di questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Terapia concomitante

La rosuvastatina è un substrato per varie proteine di trasporto (per es., OATP1B1 e BCRP). Il rischio di miopatia (inclusa rhabdomiolisi) è aumentato quando la rosuvastatina viene somministrata concomitantemente ad alcuni medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di rosuvastatina a causa di interazioni con tali proteine di trasporto (per es., ciclosporina e alcuni inibitori della proteasi, incluse le associazioni di ritonavir con atazanavir, lopinavir, e/o tipranavir; vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Quando possibile, devono essere prese in considerazione terapie alternative, e, se necessario, considerare temporanea interruzione della terapia con rosuvastatina. Nei casi in cui la contemporanea somministrazione di questi medicinali e rosuvastatina fosse inevitabile, sarà necessario valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio del trattamento concomitante e considerare attentamente adattamenti del dosaggio di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.5).

Metodo di somministrazione

Uso orale

4.3 Controindicazioni

Rosuvastatina HCS è controindicata:

- nei pazienti ipersensibili al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- nei pazienti con malattia epatica in fase attiva inclusi inspiegabili e persistenti aumenti delle transaminasi sieriche e qualsiasi aumento delle transaminasi sieriche oltre 3 volte il limite normale superiore (ULN).
- nei pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min).
- nei pazienti con miopatia.
- nei pazienti in contemporaneo trattamento con ciclosporina.
- durante la gravidanza e l'allattamento e in donne in età fertile che non adottano appropriate misure contraccettive.

Le dosi da 30 mg e da 40 mg sono controindicate nei pazienti con fattori predisponenti alla miopatia/rhabdomiolisi. Tali fattori includono:

- moderato danno renale (clearance della creatinina <60 ml/min)
 - ipotiroidismo
 - storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie
 - storia pregressa di tossicità muscolare con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi o fibrati
 - abuso di alcool
 - casi in cui possa verificarsi un aumento dei livelli plasmatici
 - pazienti asiatici
 - uso contemporaneo di fibrati
- (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti a carico dei reni

In pazienti trattati con alte dosi di rosuvastatina, in particolare con 40 mg, è stata osservata proteinuria, per lo più di origine tubulare, rilevata con un test a strisce reattive, che nella maggior parte dei casi è stata transitoria e intermittente. La proteinuria non ha mostrato essere predittiva di malattia renale acuta o progressiva (vedere paragrafo 4.8). Nell'uso successivo alla immissione in commercio, la frequenza degli eventi renali gravi è più elevata con le dosi da 40 mg. Nei pazienti trattati con una dose di 30 mg o 40 mg deve essere presa in considerazione, durante i controlli di routine, la valutazione della funzionalità renale.

Effetti a carico della muscolatura scheletrica

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

Dosaggio della creatinin-chinasi

Il dosaggio della creatinin-chinasi (CK) non deve essere misurato dopo intensa attività fisica o in presenza di un'altra plausibile causa di aumento della CK che possa confondere l'interpretazione dei risultati. Se i livelli di CK sono, al basale, significativamente elevati ($> 5 \times$ il Limite Normale Superiore –ULN-), deve essere effettuato un test di conferma entro 5 – 7 giorni.

Se il test conferma un valore basale di CK $> 5 \times$ ULN, il trattamento non deve essere iniziato.

Prima del trattamento

Rosuvastatina HCS, come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, deve essere prescritta con cautela nei pazienti con fattori predisponenti per miopatia/rhabdomiolisi. Tali fattori includono:

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

In questi pazienti il rischio correlato al trattamento deve essere considerato in relazione al possibile beneficio ed è raccomandato il monitoraggio clinico. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale ($> 5 \times$ ULN), il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento

Si deve chiedere ai pazienti di comunicare immediatamente la comparsa di dolore muscolare, debolezza o crampi inspiegabili, in particolar modo se associati a malessere o febbre. In questi pazienti devono essere misurati i livelli di CK. Il trattamento deve essere interrotto in caso di aumenti rilevanti di CK ($> 5 \times$ ULN) o se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani (anche se i livelli di CK sono $\leq 5 \times$ ULN). La ripresa della terapia con Rosuvastatina HCS o con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi deve essere riconsiderata se i sintomi scompaiono e i livelli di CK tornano alla normalità, utilizzando la dose più bassa e sotto stretto controllo medico. Nei pazienti asintomatici non è giustificato il monitoraggio di routine dei livelli di CK. Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con statine, inclusa la rosuvastatina. La IMNM è clinicamente caratterizzata da debolezza dei muscoli prossimali ed elevati livelli sierici di creatin-chinasi, che persistono anche dopo l'interruzione del trattamento con statine.

Negli studi clinici non c'è stata evidenza di un aumento degli effetti a carico del sistema muscolo-scheletrico ed in un piccolo numero di pazienti trattati con rosuvastatina ed una terapia in combinazione. Tuttavia, è stato osservato un aumento dell'incidenza di miosite e miopatia nei pazienti trattati con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi insieme a derivati dell'acido fibrico inclusi gemfibrozil, ciclosporina, acido nicotinico, antifungini azolici, inibitori delle proteasi e antibiotici macrolidi.

Gemfibrozil aumenta il rischio di miopatia quando contemporaneamente somministrato con altri inibitori di HMG-CoA reduttasi. Pertanto, la combinazione di Rosuvastatina HCS e gemfibrozil va evitata. Il beneficio di ulteriori alterazioni dei livelli lipidici con l'uso combinato di Rosuvastatina HCS con fibrati o niacina deve essere attentamente valutato in relazione ai potenziali rischi di tali

combinazioni. Le dosi di 30 mg e 40 mg sono controindicate con l'uso contemporaneo di fibrati (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8.)

Rosuvastatina HCS non deve essere contemporaneamente somministrato con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui il trattamento con acido fusidico è considerato essenziale, il trattamento con statine deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico.

Ci sono stati casi di rhabdmiolisi (inclusi casi di morte) in pazienti che hanno ricevuto la combinazione di acido fusidico e statine (vedere paragrafo 4.5). Il paziente deve essere avvertito di richiedere un immediato intervento medico, se si presenta uno qualunque dei sintomi quali debolezza muscolare, dolore o dolorabilità.

La terapia con le statine può essere re-introdotta 7 giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico.

In circostanze eccezionali, ove sia necessario acido fusidico sistemico per un tempo prolungato, per es., per il trattamento di gravi infezioni, la necessità di somministrare contemporaneamente Rosuvastatina HCS e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretto controllo medico.

Rosuvastatina HCS non deve essere utilizzata in tutti i pazienti con una grave condizione acuta che può essere riconducibile a miopatia o che siano predisposti allo sviluppo di insufficienza renale secondaria fino a rhabdmiolisi (per es., sepsi, ipotensione, interventi chirurgici maggiori, traumi, gravi disturbi metabolici, endocrini ed elettrolitici o convulsioni non controllate).

Effetti a carico del fegato

Come con altri inibitori di HMG-CoA reduttasi, Rosuvastatina HCS deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che fanno un uso eccessivo di alcool e/o hanno una storia di patologia epatica.

Si raccomanda di effettuare test di funzionalità epatica prima e 3 mesi dopo l'inizio del trattamento. Rosuvastatina HCS deve essere interrotto o la dose ridotta, se il livello di transaminasi sieriche è superiore a 3 volte il limite normale superiore. Nell'uso successivo alla immissione in commercio, il tasso di segnalazioni relative ad eventi epatici gravi (che consiste principalmente in un aumento di transaminasi epatiche) è maggiore per la dose di 40 mg.

Nei pazienti con ipercolesterolemia secondaria causata da ipotiroidismo o sindrome nefrotica, la malattia di base deve essere trattata prima di iniziare la terapia con Rosuvastatina HCS.

Etnia

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

Inibitori delle proteasi

E' stato osservato un aumento dell'esposizione sistemica a rosuvastatina in soggetti trattati contemporaneamente con rosuvastatina ed i vari inibitori della proteasi in combinazione con ritonavir. E' necessario prendere in considerazione sia il vantaggio di abbassare il livello di lipidi mediante l'uso di rosuvastatina, in pazienti HIV trattati con inibitori della proteasi, sia la possibilità di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina dall'inizio e fino alla titolazione delle dosi di rosuvastatina, in pazienti trattati con inibitori della proteasi. L'uso contemporaneo di inibitori delle proteasi va evitato a meno che la dose di rosuvastatina non sia adattata (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Malattia polmonare interstiziale

Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale sono stati osservati con alcune statine, in particolare con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Le caratteristiche presenti possono includere dispnea, tosse non produttiva e peggioramento delle condizioni generali di salute (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato malattia polmonare interstiziale, la terapia con statine deve essere interrotta.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso alla terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6 - 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali.

Nello studio JUPITER, la frequenza complessiva di diabete mellito riportata è stata 2,8% nel gruppo trattato con rosuvastatina e 2,3% nel gruppo trattato con placebo, soprattutto nei pazienti con glicemia a digiuno 5,6 - 6,9 mmol/l.

Popolazione pediatrica

La valutazione della crescita lineare (altezza), peso, BMI (indice di massa corporea), e delle caratteristiche secondarie dello stadio dello sviluppo sessuale secondo la scala di Tanner, nella popolazione pediatrica di età compresa tra 6 e 17 anni trattata con rosuvastatina è limitata a un periodo di due anni. Dopo due anni di studio, non sono stati osservati effetti su crescita, peso corporeo, BMI o sullo sviluppo sessuale (vedere paragrafo 5.1).

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

Intolleranza al lattosio

Rosuvastatina HCS compresse rivestite con film contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, mancanza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti dei medicinali somministrati contemporaneamente con rosuvastatina

Inibitori delle proteine di trasporto: rosuvastatina è un substrato per alcune proteine di trasporto, tra cui il trasportatore della ricaptazione epatica OATP1B1 e il trasportatore di efflusso BCRP. La somministrazione concomitante di rosuvastatina con medicinali che inibiscono tali proteine di trasporto può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina e un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2, 4.4, e 4.5 Tabella 1).

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

Inibitori delle proteasi: sebbene non sia noto l'esatto meccanismo dell'interazione, l'uso contemporaneo degli inibitori delle proteasi può fortemente aumentare l'esposizione a rosuvastatina (vedere Tabella 1). Ad esempio, in uno studio di farmacocinetica, la somministrazione contemporanea in volontari sani di 10 mg di rosuvastatina e una combinazione di due inibitori delle proteasi (300 mg di atazanavir/100 mg ritonavir) è stata approssimativamente associata, rispettivamente, ad un aumento di tre volte e sette volte dell'AUC e della C_{max} di rosuvastatina. L'uso contemporaneo di rosuvastatina e di alcune combinazioni di inibitori della proteasi, potrà essere considerato dopo attenta valutazione

degli adattamenti del dosaggio di rosuvastatina, sulla base del previsto aumento dell'esposizione a rosuvastatina (vedere paragrafi 4.2, 4.4, e 4.5 Tabella 1).

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

Sulla base di dati ottenuti da studi specifici di interazione, non sono attese interazioni farmacocinetiche rilevanti con fenofibrato, tuttavia possono verificarsi interazioni farmacodinamiche. Gemfibrozil, fenofibrato, altri fibrati e dosi ipolipemizzanti (> o uguali a 1g/giorno) di niacina (acido nicotinico) aumentano il rischio di miopatia quando somministrati contemporaneamente con inibitori di HMG-CoA reduttasi, probabilmente perché possono causare miopatia anche quando vengono somministrati da soli. L'uso contemporaneo delle dosi da 30 mg e 40 mg con fibrati è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Anche questi pazienti devono iniziare la terapia con la dose da 5 mg.

Ezetimibe: in pazienti ipercolesterolemici, l'uso contemporaneo di 10 mg di rosuvastatina e 10 mg di ezetimibe ha comportato un aumento di 1,2 volte dell'AUC di rosuvastatina (Tabella 1). Tuttavia, in termini di effetti indesiderati, non può essere esclusa una interazione farmacodinamica tra Rosuvastatina HCS ed ezetimibe (vedere paragrafo 4.4).

Antiacidi: la contemporanea somministrazione di rosuvastatina e di una sospensione antiacida 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 HCS. La rilevanza clinica di tale interazione non è stata studiata.

Eritromicina: la contemporanea somministrazione di rosuvastatina ed eritromicina ha provocato una diminuzione della AUC di rosuvastatina del 20% e del 30% della C_{max} . Tale interazione può essere causata dall'aumento della motilità intestinale provocata dall'eritromicina.

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

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

Tabella 1. Effetti della contemporanea somministrazione di medicinali sull'esposizione a rosuvastatina (AUC, in ordine decrescente di intensità), sulla base di studi clinici pubblicati

Regime posologico del farmaco di interazione	Regime posologico di rosuvastatina	Alterazione dell'AUC* di rosuvastatina
Ciclosporina 75 mg BID to 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 ↑

Tabella 1. Effetti della contemporanea somministrazione di medicinali sull'esposizione a rosuvastatina (AUC, in ordine decrescente di intensità), sulla base di studi clinici pubblicati

Regime posologico del farmaco di interazione	Regime posologico di rosuvastatina	Alterazione dell'AUC* di rosuvastatina
Clopidogrel 300 mg dose di carico, seguito da 75 mg a 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 ↑
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	↔
Silimarín 140 mg TID, 5 giorni	10 mg, dose singola	↔
Fenofibrato 67 mg TID, 7 giorni	10 mg, 7 giorni	↔
Rifampicina 450 mg OD, 7 giorni	20 mg, dose singola	↔
Ketoconazolo 200 mg BID, 7 giorni	80 mg, dose singola	↔
Fluconazolo 200 mg OD, 11 giorni	80 mg, dose singola	↔
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	80 mg, dose singola	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 giorni	20 mg, dose singola	47% ↓
Regorafenib 160 mg, OD, 14 giorni	5 mg, dose singola	3,8- volte ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, dose singola	2,7- volte ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 giorni	5 mg, dose singola	2,6- volte ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg OD, 11 giorni	10 mg, dose singola	2,3- volte ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 giorni	5 mg OD, 7 giorni	2,2- volte ↑

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

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

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

Effetto di rosuvastatina sulla contemporanea somministrazione di altri medicinali

Antagonisti della vitamina K: come per gli altri inibitori di HMG-CoA reduttasi, in pazienti sottoposti a contemporanea terapia con antagonisti della vitamina K (per es., warfarin o un altro anticoagulante cumarinico), l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di Rosuvastatina HCS, può provocare un aumento dei valori di INR (International Normalized Ratio/Tempo di protrombina). L'interruzione del trattamento o una riduzione del dosaggio di Rosuvastatina HCS può comportare una diminuzione dell'INR. In queste situazioni, è opportuno effettuare un monitoraggio appropriato dell'INR.

Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva (TOS): l'uso contemporaneo di rosuvastatina e di contraccettivi orali ha provocato un aumento delle concentrazioni plasmatiche (AUC) di etinil-estradiolo e di norgestrel, rispettivamente del 26% e del 34%. Tale aumento dei livelli plasmatici deve essere tenuto in considerazione nella scelta delle dosi di contraccettivo orale. Non sono disponibili dati di farmacocinetica su pazienti che assumono contemporaneamente rosuvastatina e farmaci per la terapia ormonale sostitutiva e, pertanto, un simile effetto non può essere escluso. Tuttavia, negli studi clinici tale combinazione è stata ampiamente utilizzata nelle donne ed è risultata ben tollerata.

Altri medicinali

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

Acido fusidico: il rischio di miopatia inclusa rabdomiolisi può essere aumentato dalla contemporanea somministrazione di acido fusidico per via sistemica e statine. Il meccanismo di tale interazione (farmacodinamico o farmacocinetico, o entrambi) non è ancora noto. Si sono verificati casi di rabdomiolisi (incluse alcune morti) in pazienti che hanno assunto questa combinazione. Se il trattamento con acido fusidico risulta necessario, il trattamento con rosuvastatina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. **Vedere anche paragrafo 4.4.**

Popolazione pediatrica: gli studi di interazione sono stati eseguiti solo negli adulti. Non è nota l'entità delle interazioni nella popolazione pediatrica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Rosuvastatina HCS è controindicata in gravidanza e allattamento.

Gravidanza

Le donne in età fertile devono adottare idonee misure contraccettive.

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

Allattamento

La rosuvastatina è escreta nel latte di ratti.

Non ci sono dati disponibili sull'escrezione del farmaco nel latte 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 gli effetti di rosuvastatina sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. Tuttavia, sulla base delle sue proprietà farmacodinamiche è improbabile che rosuvastatina abbia effetti su tali capacità. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari deve essere tenuto in considerazione che, durante il trattamento, possono verificarsi capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate 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.

Tabella delle reazioni avverse

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

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

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

Classificazione per sistemi e organi	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 ¹				
<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)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>					Tosse Dispnea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Stipsi Nausea Dolore addominale		Pancreatite		Diarrea
<i>Patologie epatobiliari</i>			Aumento dei livelli delle transaminasi epatiche	Ittero Epatite	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Prurito Eruzione cutanea Orticaria			Sindrome di Stevens-Johnson
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Mialgia		Miopatia (inclusa miosite) Rabdomiolisi Sindrome simil-lupoide	Artralgia	Miopatia necrotizzante immuno-mediata Patologia dei

			Lacerazione muscolare		tendini, talvolta associata a rottura
Patologie renali e urinarie				Ematuria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Ginecomastia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione e	Astenia				Edema

¹ la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Effetto a carico dei reni: in pazienti trattati con rosuvastatina è stata riscontrata proteinuria, per lo più di origine tubulare, rilevata con un test a strisce reattive. Il passaggio da assenza di proteine o tracce ++ ed oltre, è stato osservato in meno dell'1% dei pazienti, talora durante il trattamento con 10 e 20 mg ed in circa il 3% dei pazienti trattati con 40 mg. Un minore aumento nel passaggio da assenza o tracce a + è stato osservato con la dose di 20 mg. Nella maggior parte dei casi, la proteinuria diminuisce o scompare spontaneamente con il proseguire della terapia. Dall'analisi dei dati provenienti da studi clinici e dall'esperienza successiva alla immissione in commercio non è stata identificata una associazione di causalità tra proteinuria e danno renale acuto o progressivo.

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

Effetti a carico della muscolatura scheletrica: nei pazienti trattati con rosuvastatina a tutte le dosi, ed in particolare alle dosi > 20 mg, sono stati osservati effetti a carico della muscolatura scheletrica, per es., mialgia, miopatia (inclusa miosite) e, raramente, rabdomiolisi con e senza insufficienza renale acuta.

Un aumento dose-correlato dei livelli di CK è stato osservato in pazienti che assumevano rosuvastatina; nella maggior parte dei casi, si trattava di aumenti lievi, asintomatici e transitori. In caso di alti livelli di CK ($> 5 \times \text{ULN}$), il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

Effetti a carico del fegato: come con gli altri inibitori di HMG-CoA reduttasi, in un numero ridotto di pazienti in terapia con rosuvastatina è stato osservato un aumento dose-correlato delle transaminasi; nella maggior parte dei casi si è trattato di un aumento lieve, asintomatico e transitorio.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate con alcune statine:

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

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

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non c'è un trattamento specifico in caso di sovradosaggio. Nel caso di sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto a trattamento sintomatico e 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

Gruppo farmacoterapeutico: agenti ipolipemizzanti, inibitori di HMG-CoA reduttasi,
Codice ATC: C10AA07.

Meccanismo di azione

Rosuvastatina è un inibitore selettivo e competitivo di HMG-CoA reduttasi, l'enzima che limita la velocità di conversione da 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A a mevalonato, un precursore del colesterolo. Il sito primario di azione di rosuvastatina è il fegato, l'organo bersaglio per l'abbassamento del colesterolo.

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

Effetti farmacodinamici

Rosuvastatina riduce i livelli elevati di colesterolo -LDL, di colesterolo totale e di trigliceridi e aumenta il colesterolo-HDL. Inoltre riduce i livelli di Apo-B, colesterolo-non HDL, colesterolo -LDL, 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 Apo-B/ApoA-I.

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

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

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

Efficacia clinica e sicurezza

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

In base ai dati raccolti negli studi di fase III, la rosuvastatina si è dimostrata efficace nel trattamento della maggior parte dei pazienti affetti da ipercolesterolemia di tipo IIa e IIb (concentrazione basale media di LDL-C pari a circa 4,8 mmol/l), in accordo con quanto stabilito dalle linee guida dell'European Atherosclerosis Society (EAS; 1998); circa l'80% dei pazienti trattati con 10 mg ha raggiunto gli obiettivi di LDL-C indicati in tali linee guida (< 3 mmol/l).

In un ampio studio, 435 pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote hanno ricevuto rosuvastatina 20 mg da 80 mg in un disegno di titolazione forzata. Tutte le dosi hanno mostrato un effetto benefico sui parametri lipidici e di facilitare il raggiungimento degli obiettivi fissati dalle linee guida. Dopo la titolazione alla dose giornaliera di 40 mg (12 settimane di trattamento), LDL-C è stato ridotto del 53%.

Il 33% dei pazienti ha raggiunto i livelli di LDL-C secondo le linee guida EAS (<3 mmol / l).

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

In studi clinici condotti su un numero limitato di pazienti, rosuvastatina ha mostrato 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, condotto in doppio cieco, controllato con placebo (METEOR), 984 pazienti, di età compresa tra 45 e 70 anni e a basso rischio di malattia coronarica (definito come rischio di Framingham < 10% in 10 anni), con un valore medio di LDL-C di 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), ma con aterosclerosi subclinica (valutata attraverso il rilevamento dello spessore intima-medio carotideo - CIMT), sono stati randomizzati a 40 mg di rosuvastatina una volta al giorno o placebo per due anni. Rosuvastatina ha significativamente ritardato la velocità di progressione del CIMT massimo di -0,0145 mm/anno nei 12 segmenti di arteria carotidea, rispetto al placebo [95% dell'intervallo di confidenza: -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Per rosuvastatina la variazione rispetto al basale è stata di -0,0014 mm/anno (-0,12 %/anno – non significativa), quando comparata con quella di +0,0131 mm/anno (1,12 %/anno (p<0,0001)) osservata con il placebo. La correlazione diretta tra diminuzione del CIMT e riduzione del rischio di eventi cardiovascolari non è stata al momento dimostrata. La popolazione studiata nello studio METEOR è a basso rischio di malattia coronarica e non rappresenta la popolazione di riferimento di rosuvastatina 40 mg. La dose da 40 mg deve essere prescritta unicamente a pazienti con 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), relativo alla giustificazione dell'uso di statine nella prevenzione primaria, l'effetto di rosuvastatina sull'insorgenza di eventi cardiovascolari aterosclerotici maggiori è stato valutato su 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 una analisi a posteriori di un sottogruppo di pazienti ad alto rischio con un punteggio per la valutazione del rischio di Framingham $> 20\%$, rispetto al basale (1558 soggetti), è stata osservata una significativa riduzione nell' "endpoint" combinato di morte cardiovascolare, ictus ed infarto miocardico ($p = 0,028$) nel gruppo trattato con rosuvastatina, rispetto al gruppo trattato con placebo. La riduzione assoluta del rischio nel tasso dell'evento 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 una analisi a posteriori di un sottogruppo di pazienti ad alto rischio (9302 soggetti totali), con un rischio per lo SCORE al basale $\geq 5\%$ (estrapolato per includere soggetti con più di 65 anni), è stata osservata una riduzione significativa dell' "endpoint" combinato di morte cardiovascolare, ictus ed infarto miocardico ($p = 0,0003$), nel gruppo trattato con rosuvastatina rispetto al gruppo trattato con placebo. La riduzione assoluta del rischio nel tasso dell'evento era pari a 5,1/1000 pazienti-anni. La mortalità totale è risultata invariata in questo gruppo di pazienti ad alto rischio ($p = 0,076$).

Nello studio JUPITER, il 6,6% dei pazienti trattati con rosuvastatina ed il 6,2% dei pazienti trattati con placebo ha interrotto l'assunzione del farmaco a causa di un evento avverso. Gli eventi avversi più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento sono stati i seguenti: mialgia (0,3% con rosuvastatina, 0,2% con placebo), dolore addominale (0,03% con rosuvastatina, 0,02% con placebo) e eruzione cutanea (0,02% con rosuvastatina, 0,03% con placebo). Gli eventi avversi più comuni con un tasso di incidenza superiore o uguale a quello del placebo sono stati: infezione delle vie urinarie (8,7% con rosuvastatina, 8,6% con placebo), rinofaringite (7,6% con rosuvastatina, 7,2% con placebo), dolore dorsale (7,6% con rosuvastatina, 6,9% con placebo) e mialgia (7,6% con rosuvastatina, 6,6% con placebo).

Popolazione pediatrica

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

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

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

Dopo 52 settimane di trattamento, non sono stati osservati effetti su crescita, peso corporeo, BMI o sulla maturazione sessuale (vedere paragrafo 4.4). Il disegno di questo studio ($n = 176$) non era adatto per lo studio di confronto dei rari eventi avversi al farmaco.

Rosuvastatina è stata studiata anche in uno studio clinico condotto in aperto, studio di titolazione-per-obiettivo, della durata di 2 anni, su 198 bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote, di età compresa tra i 6 e i 17 anni (88 maschi e 110 femmine, scala di Tanner $< II-V$). La dose iniziale per tutti i pazienti è stata di 5 mg di rosuvastatina una volta al giorno. Per i pazienti di età compresa tra 6 a 9 anni ($n = 64$), la dose poteva essere titolata fino ad un massimo di 10 mg una volta al giorno, e pazienti di età compresa fra 10 e 17 anni ($n = 134$), per una dose massima di 20 mg una volta al

giorno.

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

Rosuvastatina 5 mg, 10 mg e 20 mg ha portato a cambiamenti medi, statisticamente significativi, rispetto al basale, per le seguenti variabili secondarie lipidiche lipoproteiche: C-HDL, TC, C-non-HDL, C-LDL / C-HDL, TC / C-HDL, TG / C-HDL, c-non-HDL C / C-HDL, Apo-B, Apo-B/Apo-A-1. Ognuno di questi cambiamenti ha portato ad un miglioramento delle risposte sul profilo lipidico e si è mantenuto durante i 2 anni.

Dopo 24 mesi di trattamento, rilevato non è stato rilevato alcun effetto su peso, crescita, indice di massa corporea (BMI) o maturazione sessuale (vedere paragrafo 4.4).

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 per il trattamento di ipercolesterolemia familiare omozigote, dislipidemia combinata primaria (misto) 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 di circa il 20%.

Distribuzione

Rosuvastatina è ampiamente captata dal fegato, che rappresenta il sito primario di sintesi del colesterolo e di eliminazione del C-LDL. 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

Rosuvastatina viene metabolizzata in maniera limitata (circa il 10%). Studi *in vitro* sul metabolismo di epatociti umani indicano che rosuvastatina non è un buon substrato per il citocromo P450. Il principale isoenzima coinvolto è il CYP2C9, mentre 2C19, 3A4 e 2D6 sono coinvolti in misura minore. I principali metaboliti identificati sono i metaboliti *N*-desmetil e lattone. Il metabolita *N*-desmetil è di circa 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

Rosuvastatina viene eliminata in forma immodificata con feci per circa il 90% (comprendente sia la parte di sostanza attiva assorbita che quella non assorbita), mentre la parte rimanente viene escreta con le urine. Circa il 5% viene escreto con le urine in forma immodificata. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 19 ore e non aumenta 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/Non linearità

L'esposizione sistemica a rosuvastatina aumenta in maniera proporzionale alla dose. I parametri farmacocinetici non si modificano dopo somministrazione di dosi multiple.

Popolazioni speciali:

Età e sesso

Non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età o del sesso sulla farmacocinetica di rosuvastatina negli adulti. La farmacocinetica di rosuvastatina nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote era simile a quella riscontrata nei volontari adulti (vedi "Popolazione pediatrica" di seguito).

Etnia

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

Danno renale

In uno studio condotto in soggetti con danno renale di vario grado, 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 affetti da grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) si è riscontrato un aumento della concentrazione plasmatica del farmaco di 3 volte e di 9 volte di quella del metabolita *N*-desmetil, rispetto ai volontari sani. In soggetti sottoposti a emodialisi, le concentrazioni plasmatiche allo-stato stazionario ("steady-state") erano circa il 50% maggiori rispetto a quelle dei volontari sani.

Compromissione epatica

In uno studio condotto su soggetti con diverso grado di compromissione della funzionalità epatica, non è stata rilevata alcuna evidenza di un'umentata esposizione sistemica a rosuvastatina in soggetti con punteggio Child-Pugh pari o inferiore a 7; in due soggetti con punteggio Child-Pugh di 8 e 9 è stato riscontrato un aumento dell'esposizione sistemica a rosuvastatina di almeno 2 volte rispetto ai soggetti con punteggi Child-Pugh più bassi. Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child-Pugh superiore a 9.

Polimorfismo genetico

La disposizione degli inibitori di HMG-CoA reduttasi, incluso rosuvastatina, coinvolge le proteine di trasporto OATP1B1 e BCRP. Nei pazienti con i polimorfismi genetici SLCO1B1 (OATP1B1) e/o ABCG2 (BCRP) sussiste il rischio di una maggiore esposizione a rosuvastatina.

Polimorfismi individuali di SLCO1B1 c.521CC e ABCG2 c.421AA sono associati ad una maggiore esposizione a rosuvastatina (AUC), quando comparati con i genotipi SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Questa specifica genotipizzazione non è stabilita nella pratica clinica, ma per i pazienti che risultano avere questi tipi di polimorfismi, si raccomanda la somministrazione giornaliera di una dose inferiore di rosuvastatina.

Popolazione pediatrica

Due studi farmacocinetici con rosuvastatina (somministrata in forma di compresse) su pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare, di tipo eterozigote di età compresa tra i 10 e i 17 anni (totale pazienti 214), hanno dimostrato che l'esposizione nei pazienti pediatrici sembra paragonabile o inferiore all'esposizione nei pazienti adulti. L'esposizione a rosuvastatina, rispetto alla dose, è prevedibile per un periodo di 2 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 osservate 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 a dosi tossiche materne, per le quali l'esposizione sistemica era di molte volte superiore al livello di esposizione terapeutico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio anidro
Cellulosa microcristallina
Crospovidone (tipo A)
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Rivestimento della compressa:

Alcool polivinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Talco
Ossido di ferro rosso (E172) – solo nelle compresse da 5 mg e da 15 mg
Ossido di ferro giallo (E172) – solo nelle compresse da 10 mg e da 40 mg

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione (blister OPA/Al/PVC – foglio Al): 28 compresse rivestite con film in una scatola.
Confezione (blister perforato monodose OPA/Al/PVC – foglio Al): 28 x 1 compresse rivestite con film in una scatola.

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

HCS bvba, H. Kennisstraat 53 B 2650 Edegem, Belgio

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

AIC n. 044711012 - 5 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 044711024 - 10 mg compresse rivestite con film. 28 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 044711036 - 15 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 044711048 - 20 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 044711051 - 30 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 044711063 - 40 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 044711075 - 5 mg compresse rivestite con film 28x1 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
divisibile per dose unitaria
AIC n. 044711087 - 10 mg compresse rivestite con film 28x1 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
divisibile per dose unitaria
AIC n. 044711099 - 15 mg compresse rivestite con film 28x1 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
divisibile per dose unitaria
AIC n. 044711101 - 20 mg compresse rivestite con film 28x1 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
divisibile per dose unitaria
AIC n. 044711113 - 30 mg compresse rivestite con film 28x1 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
divisibile per dose unitaria
AIC n. 044711125 - 40 mg compresse rivestite con film 28x1 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
divisibile per dose unitaria

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 05/08/2017

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2017

Agenzia Italiana del Farmaco