

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2021

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rosuvastatina Aristo 5 mg compresse rivestite con film  
Rosuvastatina Aristo 10 mg compresse rivestite con film  
Rosuvastatina Aristo 20 mg compresse rivestite con film  
Rosuvastatina Aristo 40 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Rosuvastatina Aristo 5 mg compresse rivestite con film

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

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa rivestita con film contiene 96,76 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

### Rosuvastatina Aristo 10 mg compresse rivestite con film

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

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa rivestita con film contiene 91,94 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

### Rosuvastatina Aristo 20 mg compresse rivestite con film

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

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa contiene 183,89 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

### Rosuvastatina Aristo 40 mg compresse rivestite con film

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

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa rivestita con film contiene 166,23 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Rosuvastatina Aristo 5 mg compressa rivestita con film: compressa rivestita gialla, rotonda, biconvessa, con inciso "ROS" al di sopra di "5" su un lato e nulla sul lato opposto, con un diametro di 7 mm.

Rosuvastatina Aristo 10 mg compressa rivestita con film: compressa rivestita rosa, rotonda, biconvessa, con inciso "ROS" al di sopra di "10" su un lato e nulla sul lato opposto, con un diametro di 7 mm.

Rosuvastatina Aristo 20 mg compressa rivestita con film: compressa rivestita rosa, rotonda, biconvessa, con inciso "ROS" al di sopra di "20" su un lato e nulla sul lato opposto, con un diametro di 9 mm.

Rosuvastatina Aristo 40 mg compressa rivestita con film: compressa rivestita rosa, ovale, biconvessa, con inciso "ROS" al di sopra di "40" su un lato e nulla sul lato opposto, con una dimensione di 6,8 x 11,4 mm.

## **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 di tipo eterozigote) o dislipidemia mista (tipo IIb) in aggiunta alla dieta quando la risposta a quest'ultima e ad altri trattamenti non farmacologici (es. esercizio fisico, riduzione ponderale) risulta essere inadeguata.

Adulti, adolescenti e bambini a partire da 6 anni di età con ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote, in aggiunta alla dieta e ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio LDL aferesi) o quando tali trattamenti non risultano appropriati.

#### Prevenzione degli eventi cardiovascolari

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

#### 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 riduttasi. La scelta della dose iniziale deve tenere in considerazione il livello individuale di colesterolo e il rischio cardiovascolare futuro, così come il rischio di potenziali effetti indesiderati (vedere sotto). Se necessario, un aggiustamento al dosaggio superiore può essere effettuato dopo 4 settimane (vedere paragrafo 5.1). Alla luce dell'aumento delle segnalazioni di

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)

#### *Ipercolesterolemia eterozigote familiare*

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

La titolazione deve essere condotta in base alla risposta individuale ed alla tollerabilità nei pazienti in età pediatrica, come consigliato dalle raccomandazioni per il trattamento pediatrico (vedere paragrafo 4.4). I bambini e gli adolescenti devono essere posti a dieta standard ipolipidica prima di iniziare il trattamento con rosuvastatina; questa dieta deve essere protratta durante il trattamento con rosuvastatina.

#### *Ipercolesterolemia familiare omozigote*

Nei bambini di età compresa tra i 6 e i 17 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote la dose massima raccomandata è di 20 mg una volta al giorno.

È raccomandata una dose iniziale da 5 a 10 mg una volta al giorno a seconda dell'età, peso ed uso precedente di statine.

La titolazione fino ad una dose massima di 20 mg una volta al giorno deve essere condotta in base alla risposta individuale ed alla tollerabilità nei pazienti in età pediatrica, come consigliato dalle raccomandazioni per il trattamento pediatrico (vedere paragrafo 4.4). I bambini e gli adolescenti devono essere posti a dieta standard ipolipidica prima di iniziare il trattamento con rosuvastatina; questa dieta deve essere protratta durante il trattamento con rosuvastatina.

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

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

### Bambini di età inferiore ai 6 anni

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

Pertanto Rosuvastatina Aristo non è raccomandata per l'uso nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

### Uso nei pazienti anziani

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

4.4). Non sono necessari altri aggiustamenti posologici in funzione dell'età.

### Dosaggio nei pazienti con insufficienza renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Nei pazienti con compromissione 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 compromissione renale moderata. L'uso di Rosuvastatina Aristo in pazienti con compromissione renale grave è controindicato a tutte le dosi (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

### Dosaggio nei pazienti con compromissione epatica

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

Rosuvastatina Aristo è controindicata nei pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

### Etnia

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

### Polimorfismo genetico

Sono noti specifici tipi di polimorfismo genetico che possono portare un aumento dell'esposizione di rosuvastatina (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti che sono noti avere tali tipi specifici di polimorfismo, si raccomanda una dose giornaliera minore di Rosuvastatina Aristo.

### Dosaggio nei pazienti con fattori predisponenti alla miopatia

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

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

### Terapia concomitante

La rosuvastatina è un substrato di varie proteine di trasporto (per es. OATP1B1 e BCRP). Il rischio di miopatia (inclusa la rhabdomiolisi) è aumentato quando la Rosuvastatina Aristo viene somministrata in

associazione con alcuni medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di rosuvastatina a causa delle interazioni con queste 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 Aristo. In situazioni in cui la co-somministrazione di questi medicinali con Rosuvastatina Aristo è inevitabile, devono essere considerati con cautela il beneficio e il rischio del trattamento concomitante e gli aggiustamenti di dosaggio di Rosuvastatina Aristo (vedere paragrafo 4.5).

#### Modo di somministrazione

Rosuvastatina Aristo deve essere assunto per via orale e può essere somministrato in qualsiasi momento della giornata, con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

#### **Rosuvastatina Aristo è controindicata:**

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

La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti con fattori predisponenti alla miopia/rabdomiolisi.

Questi fattori includono:

- compromissione renale moderata (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 riduttasi 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 da 40 mg, è stata osservata proteinuria, per lo più di origine tubulare, rilevata con un test a strisce reattive per le analisi delle urine. Questo fenomeno nella maggior parte dei casi è stato transitorio e intermittente e non è risultato predittivo di danno renale acuto o progressivo (vedere paragrafo 4.8). La frequenza di eventi renali seri, nella fase post-marketing, è più elevata con la dose di 40 mg. Nei pazienti trattati con una dose di 40 mg deve essere presa in considerazione, durante i controlli di routine, la valutazione della funzionalità renale.

#### Effetti a carico della muscolatura scheletrica

Nei pazienti trattati con rosuvastatina, a tutte le dosi ed in particolare alle dosi superiori a 20 mg, sono stati riportati effetti a carico della muscolatura scheletrica per es. mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiolisi. Casi molto rari di rabdomiolisi sono stati riportati con l'uso di ezetimibe in associazione con gli inibitori della HMG-CoA riduttasi. 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 riduttasi, il tasso di segnalazioni di rabdomiolisi associata a Rosuvastatina Aristo in uso post-marketing è più alto alla dose di 40 mg.

#### Dosaggio della creatinichinasi

Il dosaggio della creatinichinasi (CK) non deve essere effettuato dopo intensa attività fisica o in presenza di una possibile altra causa di aumento della CK che possa confondere l'interpretazione del risultato. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al baseline (oltre 5 volte il limite superiore di normalità), deve essere effettuato un test di conferma entro 5-7 giorni. Se tale test conferma un valore basale di CK superiore a 5 volte il limite superiore di normalità, il trattamento non deve essere iniziato.

#### Prima del trattamento

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

- compromissione renale
- ipotiroidismo
- storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie
- storia pregressa di tossicità muscolare con altri inibitori della HMG-CoA riduttasi o fibrati
- abuso di alcool
- 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 questi pazienti la terapia va somministrata sotto controllo medico e dopo valutazione del rapporto rischio-beneficio. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al momento della determinazione basale (oltre 5 volte il limite superiore di normalità), 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 associata 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 superiore di normalità), 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 superiore di normalità). La ripresa della terapia con Rosuvastatina Aristo o con altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, 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 immuno-mediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con le statine, inclusa la rosuvastatina. L'IMNM è clinicamente caratterizzata da debolezza muscolare prossimale ed elevata creatininchinasi nel siero, che persistono nonostante l'interruzione del trattamento con le statine.

Negli studi clinici, su un ridotto numero di pazienti trattati con rosuvastatina e terapie concomitanti, non c'è 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 riduttasi somministrati insieme a derivati dell'acido fibrico, compreso gemfibrozil, ciclosporina, acido nicotinic, antifungini azolici, inibitori delle proteasi e antibiotici macrolidi. Gemfibrozil aumenta il rischio di miopatia quando viene somministrato in concomitanza ad alcuni inibitori della HMG-CoA riduttasi; pertanto, la combinazione di rosuvastatina e gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio, in termini di ulteriori modifiche dei livelli lipidici, ottenibile con l'uso combinato di rosuvastatina con fibrati o niacina deve essere attentamente valutato in relazione ai potenziali rischi che tali combinazioni comportano. L'uso concomitante della dose da 40 mg con fibrati è controindicato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Rosuvastatina Aristo non deve essere somministrato insieme a formulazioni sistemiche a base di acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso di acido fusidico è considerato essenziale, il trattamento con le statine deve essere sospeso durante la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati segnalati casi di rabdomiolisi (alcuni fatali) in pazienti che hanno ricevuto una combinazione di acido fusidico e statine (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti devono essere avvisati di consultare immediatamente il medico in caso di sintomi di debolezza muscolare, dolore o sensibilità. La terapia con statine può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali, in cui è necessario l'acido fusidico sistemico prolungato, ad esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di Rosuvastatina Aristo e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretto controllo medico.

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

### Effetti a carico del fegato

Come per gli altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, Rosuvastatina Aristo deve essere usata con cautela nei pazienti che consumano eccessive quantità di alcool e/o hanno una storia pregressa di malattia epatica.

Si raccomanda di effettuare i test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e di ripeterli dopo 3 mesi dall'inizio del trattamento. Se il livello delle transaminasi sieriche è di oltre

3 volte il limite superiore di normalità, il trattamento con Rosuvastatina Aristo 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 post-marketing è più elevata alla dose di 40 mg.

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

### Etnia

Gli studi di farmacocinetica dimostrano un aumento dell'esposizione nei soggetti asiatici 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 della proteasi in combinazione con ritonavir.

Occorre prendere in considerazione sia il beneficio di riduzione dei lipidi con l'uso di Rosuvastatina Aristo nei pazienti affetti da HIV trattati con inibitori della proteasi sia la possibilità di un aumento della concentrazione plasmatica di rosuvastatina quando si inizia il trattamento e si titola la dose di Rosuvastatina Aristo in pazienti trattati con inibitori della proteasi. L'uso concomitante con alcuni inibitori delle proteasi non è raccomandato a meno che non si aggiusti la dose di Rosuvastatina Aristo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

### Malattia interstiziale polmonare

Sono stati riportati casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare con alcune statine, specialmente durante terapie a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). 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/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali.

Nello studio JUPITER, la frequenza complessiva riportata di diabete mellito è stata 2,8% nel gruppo trattato con rosuvastatina e 2,3% nel gruppo

trattato con placebo, soprattutto nei pazienti con glicemia a digiuno 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 stadio di Tanner nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni che prendono rosuvastatina è limitata ad un periodo di due anni.

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

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

#### Intolleranza al lattosio

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

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

#### Effetto dei farmaci co-somministrati su rosuvastatina

*Inibitori della proteina di trasporto:* la rosuvastatina è un substrato per alcune proteine di trasporto incluso il trasportatore dell'uptake epatico OATP1B1 e il trasportatore dell'efflusso BCRP. La somministrazione concomitante di rosuvastatina 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 con rosuvastatina e ciclosporina, i valori di AUC di rosuvastatina erano, in media, 7 volte superiori a quelli osservati nei volontari sani (vedere Tabella 1). La Rosuvastatina Aristo 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 di rosuvastatina (vedere Tabella 1). Per esempio, in uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di 10 mg di rosuvastatina e di un prodotto di combinazione di due inibitori della proteasi (300 mg di atazanavir / 100 mg ritonavir) in volontari sani è stato associato con un aumento di circa tre volte e sette

volte rispettivamente dell'AUC e la C<sub>max</sub> di rosuvastatina allo stato stazionario. L'uso concomitante di Rosuvastatina Aristo e alcune combinazioni di inibitori della proteasi può essere preso in considerazione dopo un'attenta valutazione dell'aggiustamento del dosaggio di Rosuvastatina Aristo sulla base del previsto aumento dell'esposizione alla rosuvastatina (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e Tabella 1).

Gemfibrozil e altri medicinali ipolipemizzanti: l'uso concomitante di Rosuvastatina Aristo e gemfibrozil ha determinato un aumento di 2 volte della C<sub>max</sub> e dell'AUC di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4).

Sulla base dei 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 uguale a 1g/giorno) di niacina (acido nicotinico) aumentano il rischio di miopatia quando somministrati in concomitanza con inibitori della HMG-CoA riduttasi, 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). Questi pazienti devono anche iniziare con la dose di 5 mg.

Ezetimibe: L'uso concomitante di 10 mg di Rosuvastatina Aristo e 10 mg di ezetimibe ha comportato un aumento di 1,2 volte della AUC di rosuvastatina in soggetti ipercolesterolemici (Tabella 1). Un'interazione farmacodinamica, in termini di effetti indesiderati, tra Rosuvastatina Aristo ed ezetimibe non può essere esclusa (vedere paragrafo 4.4).

Antiacidi: la somministrazione contemporanea di Rosuvastatina Aristo 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 A. La rilevanza clinica di tale interazione non è stata studiata.

Eritromicina: l'uso concomitante di Rosuvastatina Aristo e di eritromicina ha causato una diminuzione dell'AUC del 20% e una diminuzione della C<sub>max</sub> del 30% di rosuvastatina. Tale interazione sembra essere causata dall'aumento della motilità intestinale provocata dall'eritromicina.

Enzimi del citocromo P450: i risultati da studi *in vitro* e *in vivo* dimostrano che la rosuvastatina non è né un inibitore né un induttore degli isoenzimi del citocromo P450. Inoltre, la rosuvastatina non è un buon substrato 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 aggiustamenti della dose di rosuvastatina (vedere anche Tabella 1):

Quando è necessario somministrare Rosuvastatina Aristo con altri medicinali noti per aumentare l'esposizione a rosuvastatina, la dose di

Rosuvastatina Aristo deve essere aggiustata. Iniziare con una dose giornaliera da 5 mg di Rosuvastatina Aristo se l'aumento previsto dell'esposizione (AUC) è di circa 2 volte o superiore. La dose massima giornaliera di Rosuvastatina Aristo deve essere regolata in modo che l'esposizione di rosuvastatina attesa non ecceda quella di 40 mg di dose giornaliera di Rosuvastatina Aristo assunta senza medicinali interagenti, ad esempio, una dose di 20 mg di Rosuvastatina Aristo con gemfibrozil (aumento di 1,9 volte), e una dose di 10 mg di Rosuvastatina Aristo con la combinazione di atazanavir/ritonavir (aumento di 3,1 volte).

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

<b>Regime di dosaggio del farmaco interagente</b>	<b>Regime di dosaggio di rosuvastatina</b>	<b>Modifica nell'AUC*di rosuvastatina</b>
Ciclosporina da 75 mg BID a 200 mg BID, 6 mesi	10 mg OD, 10 giorni	7,1-volte ↑
Regorafenib 160 mg, una volta al giorno, 14 giorni	5 mg dose singola	3,8-volte ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 giorni	10 mg, dose singola	3,1-volte ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 giorni	10 mg, dose singola	2,8-volte ↑
Velpatasvir 100 mg una volta al giorno	10 mg, dose singola	2,7-volte ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg una volta al giorno / dasabuvir 400 mg BID, 14 giorni	5 mg, dose singola	2,6-volte ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg una volta al giorno, 11 giorni	10 mg, dose singola	2,3-volte ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una volta al giorno, 7 giorni	5 mg una volta al giorno, 7 giorni	2,2-volte ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 giorni	20 mg OD, 7 giorni	2,1-volte ↑
Clopidogrel 300 mg di carico, seguito da 75 mg a 24 ore	20 mg, dose singola	2-volte ↑
Gemfibrozil 600 mg	80 mg, dose singola	1,9-volte ↑

BID, 7 giorni			
Eltrombopag 75 mg OD, 5 giorni	10 mg, dose singola		1,6-volte ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 giorni	10 mg OD, 7 giorni		1,5-volte ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 giorni	10 mg, dose singola		1,4-volte ↑
Dronedarone 400 mg BID	Non disponibile		1,4-volte ↑
Itraconazolo 200 mg OD, 5 giorni	10 mg, dose singola		**1,4-volte ↑
Ezetimibe 10 mg OD, 14 giorni	10 mg, OD, 14 giorni		**1,2-volte ↑
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 giorni	10 mg, dose singola		↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 giorni	40 mg, 7 giorni		↔
Silymarin 140 mg TID, 5 giorni	10 mg, dose singola		↔
Fenofibrato 67 mg TID, 7 giorni	10 mg, 7 giorni		↔
Rifampina 450 mg OD, 7 giorni	20 mg, dose singola		↔
Ketoconazolo 200 mg BID, 7 giorni	80 mg, dose singola		↔
Fluconazolo 200 mg OD, 11 giorni	80 mg, dose singola		↔
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	80 mg, dose singola		20% ↓
Baicalina 50 mg TID, 14 giorni	20 mg, dose singola		47% ↓
<p>* I dati forniti come cambiamento 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. 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 riduttasi, l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di rosuvastatina nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con antagonisti della vitamina K (ad esempio, warfarin o un altro anticoagulante cumarinico) possono provocare un aumento del Rapporto

Internazionale Normalizzato (International Normalized Ratio, INR). La sospensione o riduzione del dosaggio di Rosuvastatina Aristo può comportare una diminuzione dell'INR. In tali situazioni, un monitoraggio appropriato dell'INR è auspicabile.

**Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva:** l'uso concomitante 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. Tuttavia, negli studi clinici 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, non sono attese interazioni clinicamente rilevanti con digossina.

Acido fusidico: studi di interazione tra rosuvastatina ed acido fusidico non sono ancora stati condotti.

Il rischio di miopatia inclusa rhabdmiolisi potrebbe essere aumentato dalla concomitante assunzione di acido fusidico sistemico con statine. Il meccanismo di questa interazione (sia esso farmacodinamico o farmacocinetico, o entrambi) è ad oggi sconosciuto. Sono stati riportati casi di rhabdmiolisi (inclusi alcuni fatali) in pazienti che hanno ricevuto questa combinazione. Se il trattamento con acido fusidico sistemico è necessario, il trattamento con Rosuvastatina Aristo deve essere sospeso durante il trattamento con acido fusidico. Vedere anche il paragrafo 4.4.

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 Aristo è controindicata durante la gravidanza e l'allattamento.

Le donne in età fertile devono adottare idonee misure contraccettive.

Dal momento che il colesterolo e gli altri derivati della biosintesi del colesterolo sono essenziali per lo sviluppo del feto, il rischio potenziale derivante dall'inibizione dell'HMG-CoA riduttasi supera i vantaggi del trattamento durante la gravidanza. 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 sospeso. La rosuvastatina è escreta nel latte di ratto. Non ci sono dati disponibili sull'escrezione del farmaco nel latte materno umano (vedere paragrafo 4.3).

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

Non sono stati condotti studi per determinare l'effetto di rosuvastatina sulla capacità di guidare o di usare macchinari. Considerate le sue proprietà farmacodinamiche, è comunque improbabile che la rosuvastatina abbia effetti su tale capacità. Occorre considerare che durante il trattamento si possono verificare vertigini quando si è alla guida di veicoli o si stanno utilizzando macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

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

Le frequenze delle reazioni avverse sono classificate come di seguito: comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto rare ( $< 1/10.000$ ); non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Tabella 2. Reazioni avverse basate su dati provenienti da studi clinici e dall'esperienza post-marketing</b>					
<b>Classificazione e per organi e sistemi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
<i>Patologie del Sistema emolinfopoietico</i>			Trombocitopenia		
<i>Disturbi del Sistema immunitario</i>			Reazioni di ipersensibilità incluso angioedema		
<i>Patologie endocrine</i>	Diabete mellito <sup>1</sup>				
<i>Disturbi psichiatrici</i>					Depressione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea Capogiro			Polineuropatia Perdita di memoria	Neuropatia periferica Disturbi del sonno (inclusi insonnia ed incubi)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					Tosse Dispnea
Patologie gastrointestinali	Costipazione Nausea Dolore addominale		Pancreatite		Diarrea
Patologie epatobiliari			Aumento delle transaminasi epatiche	Ittero Epatite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Eruzione cutanea Orticaria			Sindrome di Steven-Johnson
Patologie del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia		Miopia (inclusa miosite) Rabdomiolisi Lacerazione muscolare Sindrome simile-lupoide-	Artralgia	Patologie del tendine, a volte complicate con rottura Miopia necrotizzante immuno-mediata.
Patologie renali e urinarie				Ematuria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Ginecomastia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia				Edema

<sup>1</sup> La frequenza dipenderà dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno  $\geq 5,6$  mmol / L, BMI  $> 30$ kg/m<sup>2</sup>, aumento dei trigliceridi, storia di ipertensione).

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

**Effetti a carico del rene:** In pazienti trattati con rosuvastatina è stata riscontrata 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, 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 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. La revisione di dati provenienti da studi clinici e dall'esperienza post-marketing ad oggi 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 alle dosi superiori a 20 mg, sono stati riportati effetti a carico della muscolatura scheletrica, ad 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 superiore di normalità), il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.4.).

**Effetti a carico del fegato:** Come con gli altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, 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 avversi 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 creatina chinasi  $> 10 \times \text{ULN}$  e sintomi muscolari dopo l'esercizio o una maggiore attività fisica sono stati osservati più frequentemente in uno studio clinico di 52 settimane di 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della HMG-CoA riduttasi, codice ATC: C10A A07

#### Meccanismo d'azione

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

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

#### Effetti farmacodinamici

Rosuvastatina Aristo riduce i livelli elevati di colesterolo LDL, di colesterolo totale e dei trigliceridi e aumenta il colesterolo HDL. Inoltre riduce i livelli di ApoB, colesterolo non HDL, colesterolo VLDL, trigliceridi VLDL e aumenta l'ApoA-I (vedere Tabella 3).

La rosuvastatina inoltre diminuisce i rapporti di LDL-C/HDL-C, colesterolo totale/HDL-C, colesterolo non HDL/HDL-C e ApoB/ApoA-I.

**Table 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 e-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

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

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

#### Efficacia e sicurezza clinica

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

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 della Società Europea per l'Arteriosclerosi (EAS; 1998); circa l'80% dei pazienti trattati con 10 mg ha raggiunto i livelli di LDL-C indicati in tali linee guida (<3 mmol/l).

In un ampio studio condotto su 435 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote, è stata somministrata rosuvastatina da 20 mg fino a 80 mg secondo un disegno di titolazione forzata della dose. Tutte le dosi hanno dimostrato avere un effetto benefico sui parametri lipidici e di facilitare il raggiungimento degli obiettivi fissati. 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 EAS per i livelli di LDL-C (<3 mmol/l).

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

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

In uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo (METEOR), 984 pazienti, di età compresa tra 45 e 70 anni e a basso rischio di malattia coronarica (definiti con rischio di Framingham < 10% in 10 anni), con una media di LDL-C di 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), ma con aterosclerosi subclinica, valutata 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. La rosuvastatina ha significativamente ritardato di -0,0145 mm/anno [95% CI -0,0196, -0,0093; p<0,0001] la velocità di progressione del CIMT massimo nei 12 segmenti di arteria carotidea rispetto al placebo. Per la rosuvastatina la variazione rispetto al basale è stata di -0,0014 mm/anno (-0,12%/anno - (non significativa)) comparata a quella di +0,0131 mm/anno (1,12%/anno (p<0,0001)) osservata per il placebo. La correlazione diretta tra la diminuzione del CIMT e la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari non è stata al momento dimostrata. La popolazione

studiata nel METEOR è a basso rischio di malattia coronarica e non rappresenta la popolazione di riferimento di rosuvastatina 40 mg. La dose da 40 mg deve essere prescritta unicamente nei pazienti con ipercolesterolemia grave ad alto rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 4.2).

Nello studio Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), l'effetto della rosuvastatina sull'insorgenza di eventi cardiovascolari aterosclerotici maggiori è stato valutato in 17802 uomini ( $\geq 50$  anni) e donne ( $\geq 60$  anni).

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

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

In un'analisi post-hoc di un sottogruppo di pazienti ad alto rischio con un punteggio per il rischio di Framingham  $> 20\%$  (1558 soggetti) al baseline è stata osservata una riduzione significativa 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 nel tasso di eventi per 1000 pazienti-anni è stato pari a 8,8. La mortalità totale è risultata invariata in questo gruppo di pazienti ad alto rischio ( $p = 0,193$ ). In un'analisi post-hoc di un sottogruppo di pazienti (9302 soggetti totali) ad alto rischio con un punteggio di rischio SCORE  $\geq 5\%$  al baseline (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 per il tasso di eventi era pari a 5,1 per 1000 paziente/anni. La mortalità totale è risultata invariata in questo gruppo di pazienti ad alto rischio ( $p = 0,076$ ).

Nello studio JUPITER il 6,6% dei pazienti trattati con rosuvastatina ed il 6,2% dei pazienti trattati con placebo ha interrotto l'assunzione del farmaco a causa di un 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 rash (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 di 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, 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, rispettivamente, rispetto allo 0,7% per il placebo.

Alla fine della fase di titolazione per obiettivo di 40 settimane, 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 trattamento in studio, non è stato rilevato alcun effetto sulla crescita, peso, indice di massa corporea o maturazione sessuale (vedere paragrafo 4.4). Questo studio (n = 176) non era adatto per il confronto di effetti indesiderati al farmaco rari.

La rosuvastatina è stata inoltre studiata in uno studio di due anni in aperto, di titolazione della dose in funzione dell'obiettivo, condotto in 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 media percentuale LS dal valore basale di colesterolo LDL è stata di -43% (valore base: 236 mg/dL, 24esimo mese: 133 mg/dL). Per ogni fascia di età, le riduzioni medie percentuali LS dai valori basali di colesterolo LDL sono state di -43% (valore base: 234 mg/dL, 24esimo mese: 124 mg/dL), di -45% (valore base: 234 mg/dL, 24esimo mese: 124 mg/dL) e di -35% (valore base: 241 mg/dL, 24esimo mese: 153 mg/dL) nei gruppi di età dai 6 a < 10 anni, da 10 a < 14 anni e da 14 a < 18 anni, rispettivamente.

La 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 del profilo lipidico e sono state mantenute per 2 anni.

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

La rosuvastatina è stata studiata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, studio cross-over con 20 mg una volta al giorno rispetto al placebo in 14 bambini e adolescenti (di età compresa tra i 6 ei 17 anni) con ipercolesterolemia familiare omozigote. Lo studio includeva un periodo di 4 settimane di dieta in fase di lead-in attivo durante il quale i pazienti sono stati trattati con rosuvastatina 10 mg, una fase cross-over che consisteva in un periodo di trattamento di 6 settimane con rosuvastatina 20 mg precedute o seguite da un periodo di trattamento con placebo di 6 settimane, e una fase di mantenimento di 12 settimane, durante il quale tutti i pazienti sono stati trattati con rosuvastatina 20 mg. I pazienti che sono entrati nello studio con terapia di ezetimibe o aferesi hanno continuato il trattamento per tutta la durata dello studio.

Una riduzione statisticamente significativa ( $p = 0,005$ ) in C-LDL (22,3%, 85,4 mg/dL o 2,2 mmol/L) è stata osservata dopo 6 settimane di trattamento con rosuvastatina 20 mg rispetto al placebo. Sono state osservate riduzioni statisticamente significative della Total-C (20,1%,  $p = 0,003$ ), non-HDL-C (22,9%,  $p=0,003$ ), e ApoB (17,1%,  $p=0,024$ ).

Sono state osservate anche riduzioni in TG, LDL-C/HDL-C, Total-C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, e ApoB/ApoA-1 dopo 6 settimane di trattamento con rosuvastatina 20 mg rispetto al placebo. La riduzione del colesterolo LDL dopo 6 settimane di trattamento con rosuvastatina 20 mg seguite da 6 settimane di trattamento con placebo è stato mantenuto per 12 settimane di terapia continua.

Nei 7 bambini valutabili e nei pazienti adolescenti (di età compresa tra gli 8 ed i 17 anni), dallo studio in aperto di titolazione forzata con ipercolesterolemia familiare omozigote (vedere sopra), la riduzione percentuale in C-LDL (21,0%), Total-C (19,2 %), e la non-HDL-C (21,0%) rispetto al basale dopo 6 settimane di trattamento con rosuvastatina 20 mg è stato coerente con quello osservato nello studio citato nei bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi 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

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

### Metabolismo

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

### Eliminazione

La rosuvastatina viene eliminata in forma immodificata nelle feci per circa il 90% (comprendente sia la parte di sostanza attiva assorbita che quella non assorbita), mentre la parte rimanente viene escreta nelle urine. Circa il 5% viene escreto nelle urine in forma immodificata. L'emivita è di circa 19 ore e non 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 riduttasi, la captazione epatica di rosuvastatina coinvolge il trasportatore di membrana OATP-C. Questo trasportatore è importante per l'eliminazione epatica di rosuvastatina.

### Linearità

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

### Popolazioni speciali:

**Età e sesso:** non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età o del sesso sulla farmacocinetica della rosuvastatina negli adulti. L'esposizione in bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote era simile o più bassa di quella dei volontari adulti con dislipidemia (vedere "Popolazione pediatrica" di seguito).

**Etnia:** studi di farmacocinetica dimostrano un aumento di circa 2 volte dei valori mediani di AUC e della Cmax nei soggetti asiatici (giapponesi, cinesi, filippini, vietnamiti e coreani) confrontati con la popolazione occidentale caucasica. I soggetti asiatici-indiani mostrano un innalzamento di circa 1,3 volte dei valori mediani di AUC e Cmax. Un'analisi farmacocinetica di

popolazione non ha evidenziato differenze clinicamente rilevanti nelle farmacocinetiche tra i gruppi caucasici e neri.

**Insufficienza renale:** in uno studio condotto in soggetti con diverso grado di compromissione della funzionalità renale, la presenza di una patologia renale da lieve a moderata non ha avuto alcuna influenza sulle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina o del metabolita N-desmetil. In soggetti affetti da grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <30 ml/min) si è riscontrato un aumento della concentrazione plasmatica del farmaco di 3 volte e del metabolita N-desmetil di 9 volte rispetto ai volontari sani. In soggetti in emodialisi, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di rosuvastatina erano circa il 50% maggiori rispetto a quelle dei volontari sani.

**Insufficienza epatica:** in uno studio condotto su soggetti con diverso grado di compromissione della funzionalità epatica, non è stata rilevata alcuna evidenza di un'aumentata esposizione a rosuvastatina in soggetti con punteggio Child-Pugh  $\leq 7$ . Tuttavia, in due soggetti con punteggio Child-Pugh di 8 e 9 è stato riscontrato un aumento dell'esposizione sistemica di 2 volte rispetto ai soggetti con punteggi Child-Pugh più bassi. Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child-Pugh > 9.

**Polimorfismo genetico:** la disposizione degli inibitori della HMG-CoA riduttasi, inclusa rosuvastatina, coinvolge le proteine di trasporto OATP1B1 e BCRP. In pazienti con polimorfismo genetico di SLCO1B1 (OATP1B1) e/o ABCG2 (BCRP) esiste il rischio di aumentata esposizione alla rosuvastatina. Polimorfismi individuali di 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 per i pazienti per i quali è noto avere questi tipi di polimorfismi, si raccomanda una dose giornaliera minore di Rosuvastatina Aristo.

**Popolazione pediatrica:** due studi di farmacocinetica con rosuvastatina (somministrata in compresse) nei pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare eterozigote, di età compresa tra 10 e 17 anni o tra 6 e 17 anni (214 pazienti totali) hanno dimostrato che l'esposizione nei pazienti pediatrici sembra comparabile o inferiore all'esposizione nei pazienti adulti. L'esposizione a rosuvastatina era prevedibile rispetto alla dose e al tempo su 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, potenziale carcinogenico. Test specifici per gli effetti sull'hERG non sono stati valutati. Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma viste negli animali a livelli di esposizione simili a quelli clinici, sono state le seguenti: in studi di tossicità a dosi ripetute modifiche istopatologiche del fegato, probabilmente a causa dell'azione farmacologica di rosuvastatina, sono state osservate nel topo, nel ratto ed in minor misura con effetti sulla cistifellea nei cani, ma non nelle scimmie. In aggiunta, è stata osservata

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina PH-101

Silice colloidale anidra

Crospovidone Tipo A

Cellulosa microcristallina PH-102

Lattosio monoidrato

Stearato di magnesio

#### Film di rivestimento

Rosuvastatina Aristo 5 mg compresse rivestite:

Opadry II Giallo 33K12488 contenente: ipromellosa, biossido di titanio (E171), lattosio monoidrato, triacetina, ossido di ferro giallo (E172)

Rosuvastatina Aristo 10 mg compresse rivestite:

Opadry II Rosa 33K94423 contenente: ipromellosa, biossido di titanio (E171), lattosio monoidrato, triacetina, ossido di ferro rosso (E172)

Rosuvastatina Aristo 20 mg compresse rivestite:

Opadry II Rosa 33K94423 contenente: ipromellosa, biossido di titanio (E171), lattosio monoidrato, triacetina, ossido di ferro rosso (E172)

Rosuvastatina Aristo 40 mg compresse rivestite:

Opadry II Rosa 33K94423 contenente: ipromellosa, biossido di titanio (E171), lattosio monoidrato, triacetina, ossido di ferro rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nel confezionamento originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

Blister OPA-AI-PVC/AI.

Confezioni da: 28, 30, 90 e 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8-10  
13435 Berlino  
Germania

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

044981013 - "5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA-AI-PVC/AI

044981025 - "5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA-AI-PVC/AI

044981037 - "5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA-AI-PVC/AI

044981049 - "5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA-AI-PVC/AI

044981052 - "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA-AI-PVC/AI

044981064 - "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA-AI-PVC/AI

044981076 - "10 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA-AI-PVC/AI

044981088 - "10 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA-AI-PVC/AI

044981090 - "20 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA-AI-PVC/AI

044981102 - "20 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA-AI-PVC/AI

044981114 - "20 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA-AI-PVC/AI

044981126 - "20 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA-AI-PVC/AI

044981138 - "40 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA-AI-PVC/AI

044981140 - "40 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister  
OPA-AI-PVC/AI  
044981153 - "40 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister  
OPA-AI-PVC/AI  
044981165 - "40 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in  
blister OPA-AI-PVC/AI

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

23/12/2017

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco