

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale

KOLEKLIN 5 mg compresse rivestite con film

KOLEKLIN 10 mg compresse rivestite con film

KOLEKLIN 20 mg compresse rivestite con film

KOLEKLIN 40 mg compresse rivestite con film

2. Composizione qualitativa e quantitativa

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

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

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

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

Eccipienti con effetto noto:

Lattosio monoidrato

Ogni compressa rivestita con film da 5 mg contiene 85,10 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa rivestita con film da 10 mg contiene 79,90 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa rivestita con film da 20 mg contiene 159,80 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa rivestita con film da 40 mg contiene 303,40 mg di lattosio monoidrato.

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. Forma farmaceutica

Compresse rivestite con film.

5 mg: Una compressa rivestita con film, di colore giallo, rotonda, biconvessa di 7,1 mm di diametro, con inciso "5" su un lato e "B" sul lato opposto.

10 mg: Una compressa rivestita con film, di colore rosa, rotonda, biconvessa di 7,1 mm di diametro, con inciso "10" su un lato e "B" sul lato opposto.

20 mg: Una compressa rivestita con film, di colore rosa, rotonda, biconvessa di 9,1 mm di diametro, con inciso "20" su un lato e "B" sul lato opposto.

40 mg: Una compressa rivestita con film, di colore rosa, ovale, biconvessa di 11,6 mm x 7,1 mm con impresso "40" su un lato e "B" sul lato opposto.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipercolesterolemia

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

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

Prevenzione degli eventi cardiovascolari

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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.

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

Trattamento dell'ipercolesterolemia

La dose iniziale raccomandata è di 5 mg o 10 mg una volta al giorno per via orale, sia per i pazienti non precedentemente trattati con statine, sia per quelli precedentemente trattati con altri inibitori della HMG-CoA 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 (vedi sotto). Se necessario, un aggiustamento al dosaggio superiore può essere effettuato dopo 4 settimane (vedere paragrafo 5.1). Alla luce dell'aumento delle segnalazioni di effetti indesiderati con la dose da 40 mg rispetto alle dosi più basse (vedere paragrafo 4.8), il passaggio al dosaggio massimo di 40 mg deve essere considerato solo in pazienti con ipercolesterolemia grave ad alto rischio cardiovascolare (in particolare quelli con ipercolesterolemia familiare) che con la dose di 20 mg non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici stabiliti e sui quali si effettueranno periodici controlli di monitoraggio (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda la supervisione di uno specialista in caso di somministrazione della dose da 40 mg.

Prevenzione degli eventi cardiovascolari

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

- Nei bambini dai 6 ai 9 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote, il range 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, il range 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 continuata durante il trattamento con rosuvastatina.

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

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

Bambini di età inferiore ai 6 anni

La sicurezza e l'efficacia dell'uso non sono state studiate nei bambini di età inferiore ai 6 anni. Pertanto KOLEKLIN 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 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. La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti con danno renale moderato. L'uso di KOLEKLIN in pazienti con danno renale grave è controindicato a tutte le dosi (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 5.2).

Dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica

In soggetti con punteggio Child-Pugh ≤ 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. KOLEKLIN è controindicata nei pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

Etnia

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

Polimorfismo genetico

È noto che specifici tipi di polimorfismo genetico possono portare ad un aumento dell'esposizione di rosuvastatina (vedere paragrafo 5.2). Per quei pazienti che hanno questi tipi di polimorfismi, si raccomanda una dose giornaliera più bassa di rosuvastatina.

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 per diverse proteine di trasporto (per es. OATP1B1 e BCRP). Il rischio di miopatia (inclusa la rhabdomiolisi) aumenta quando la rosuvastatina viene somministrata in associazione con determinati medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di rosuvastatina a causa delle interazioni con questi trasportatori proteici (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. In situazioni in cui la co-somministrazione di questi medicinali con rosuvastatina è inevitabile, devono essere considerati con cautela il beneficio e il rischio del trattamento concomitante e gli adeguamenti del dosaggio di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

KOLEKLIN è controindicato:

- in pazienti con ipersensibilità alla rosuvastatina o ad uno degli eccipienti;
- 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;
- in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min);
- in pazienti con miopatia;
- in pazienti trattati contemporaneamente con ciclosporina;
- durante la gravidanza e l'allattamento e nelle donne in età fertile che non usano idonee misure contraccettive.

La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti con fattori predisponenti alla miopatia/rabdomiolisi. Questi fattori includono:

- danno renale moderato (clearance della creatinina <60 ml/min);
- ipotiroidismo;
- storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie;
- storia pregressa di tossicità muscolare con altri inibitori 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 KOLEKLIN, in particolare da 40 mg, è stata osservata proteinuria, per lo più di origine tubulare, rilevata con dipstick test e che nella maggior parte dei casi è stata transitoria e intermittente. La proteinuria non è risultata predittiva 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 KOLEKLIN, 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 KOLEKLIN nella fase post-marketing è più alto alla dose di 40 mg.

Dosaggio della creatininasasi

Il dosaggio della creatininchinasi (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, KOLEKLIN deve essere prescritta con cautela nei pazienti con fattori predisponenti alla miopatia/rabdomiolisi. Tali fattori includono:

- danno renale;
- ipotiroidismo;
- storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie;
- storia pregressa di tossicità muscolare con altri inibitori della 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 il rischio correlato al trattamento deve essere considerato in rapporto al possibile beneficio ed è raccomandato il monitoraggio clinico. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al 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 associati a malessere o febbre. In questi pazienti devono essere misurati i livelli di CK. Il trattamento deve essere interrotto in caso di aumenti rilevanti di CK (oltre 5 volte il limite 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 KOLEKLIN o con altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, 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. 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 creatininchinasi sierica elevata, che persistono nonostante l'interruzione del trattamento con le statine.

Negli studi clinici, sui 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 nicotinico, antifungini azolici, inibitori delle proteasi e antibiotici macrolidi. Gemfibrozil aumenta il rischio di miopatia quando viene somministrato concomitantemente ad alcuni inibitori della HMG-CoA riduttasi; pertanto, la combinazione di KOLEKLIN e gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio, in termini di ulteriori modifiche dei livelli lipidici, ottenibile

con l'uso combinato di KOLEKLIN 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).

Acido Fusidico

La rosuvastatina non deve essere co-somministrata con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui è considerato indispensabile l'uso di acido fusidico sistemico, il trattamento con le statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti trattati con acido fusidico e statine in combinazione (vedere paragrafo 4.5). Il paziente deve essere avvisato di consultare immediatamente un medico se avverte sintomi di stanchezza, dolore o debolezza muscolare.

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

In circostanze eccezionali, qualora sia necessaria una terapia prolungata con acido fusidico sistemico, ad esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di rosuvastatina e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretto controllo medico.

KOLEKLIN 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 rhabdomiolisi (per esempio sepsi, ipotensione, interventi chirurgici maggiori, traumi, gravi disturbi metabolici, endocrini ed elettrolitici o convulsioni non controllate).

Effetti a carico del fegato

Come per gli altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, KOLEKLIN 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 KOLEKLIN 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 KOLEKLIN 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

È 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 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 in pazienti trattati con inibitori della proteasi. L'uso concomitante con gli inibitori delle proteasi non è raccomandato a meno che non si aggiusti la dose di rosuvastatina (vedere paragrafo 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/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali. Nello studio JUPITER, la frequenza complessiva riportata di diabete mellito è stata 2,8% nel gruppo trattato con rosuvastatina e 2,3% nel gruppo con placebo, soprattutto nei pazienti con glicemia a digiuno 5,6-6,9 mmol/l.

Gravi reazioni avverse cutanee

Gravi reazioni avverse cutanee, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che potrebbero essere pericolose per la vita o fatali, sono state riportate con rosuvastatina. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi di reazioni cutanee gravi e devono essere attentamente monitorati. Se compaiono segni e sintomi indicativi di questa reazione, KOLEKLIN deve essere interrotto immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.

Se il paziente ha sviluppato una reazione grave come SJS o DRESS con l'uso del KOLEKLIN, il trattamento con KOLEKLIN non deve essere riavviato in questo paziente in nessun momento.

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).

Eccipienti

KOLEKLIN compresse rivestite con film contiene 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 d'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 KOLEKLIN 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 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 di ritonavir) in volontari sani è stato associato con un aumento di circa tre volte e sette volte rispettivamente dell'AUC e la C_{max} di rosuvastatina allo stato stazionario. L'uso concomitante di rosuvastatina e alcune combinazioni di inibitori della proteasi può essere preso in considerazione dopo un'attenta valutazione del dosaggio di rosuvastatina 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 KOLEKLIN e gemfibrozil ha determinato un aumento di 2 volte della C_{max} e dell'AUC di rosuvastatina (vedi paragrafo 4.4).

Sulla base di dati ottenuti da studi specifici di interazione, non sono attese interazioni farmacocinetiche rilevanti con fenofibrato, tuttavia possono verificarsi interazioni farmacodinamiche. Gemfibrozil, fenofibrato, altri fibrati e dosi ipolipemizzanti (> 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 dovrebbero anche iniziare con la dose di 5mg.

Ezetimibe: L'uso concomitante di 10 mg di KOLEKLIN 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 KOLEKLIN ed ezetimibe, non può essere esclusa (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Enzimi del citocromo P450: i risultati 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 KOLEKLIN con altri medicinali noti per aumentare l'esposizione a rosuvastatina, la dose di rosuvastatina deve essere aggiustata. Iniziare con una dose giornaliera da 5 mg di KOLEKLIN se l'aumento previsto dell'esposizione (AUC) è di circa 2 volte o superiore. La dose massima giornaliera di KOLEKLIN deve essere regolata in modo che l'esposizione di rosuvastatina attesa non ecceda quella di 40 mg di dose giornaliera di KOLEKLIN assunto senza interagire con medicinali, per esempio, una dose di 20 mg di KOLEKLIN con gemfibrozil (aumento di 1,9 volte), e una dose di 10 mg di KOLEKLIN 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

Regime di dosaggio del farmaco interagente	Regime di dosaggio di rosuvastatina	Modifica nell'AUC*di rosuvastatina
Ciclosporina da 75 mg BID a 200 mg BID, 6 mesi	10 mg OD, 10 giorni	7,1-volte ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 giorni	5 mg dose singola	3,8 volte ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 giorni	10 mg, dose singola	3,1-volte ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 giorni	10 mg, dose singola	2,8-volte ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, dose singola	2,7 volte ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 giorni	5 mg dose singola	2,6 volte ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 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 ↑
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 BID, 7 giorni	80 mg, dose	1,9-volte ↑

	singola	
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	
Silimarina 140 mg TID, 5 giorni	10 mg, dose singola	
Fenofibrato 67 mg TID, 7 giorni	10 mg, 7 giorni	
Rifampicina 450 mg OD, 7 giorni	20 mg, dose singola	
Ketoconazolo 200 mg BID, 7 giorni	80 mg, dose singola	
Fluconazolo 200 mg OD, 11 giorni	80 mg, dose singola	
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	80 mg, dose singola	2%
Baicalina 50 mg TID, 14 giorni	20 mg, dose singola	47%
*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 modifica come "↔", la diminuzione come "↓".		
**Diversi studi di interazione sono stati effettuati a differenti dosaggi di KOLEKLIN , 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 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 KOLEKLIN 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 KOLEKLIN può comportare una diminuzione dell'INR. In tali situazioni, un monitoraggio appropriato dell'INR è auspicabile.

Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva (TOS): l'uso contemporaneo di KOLEKLIN e di contraccettivi orali ha causato un aumento dell'AUC di etinil estradiolo e dinorgestrel 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 KOLEKLIN 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: non sono stati condotti studi di interazione tra rosuvastatina ed acido fusidico. Il rischio di miopatia inclusa la rhabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante con statine di acido fusidico sistemico. Il meccanismo di questa interazione (se è farmacodinamico o farmacocinetico, o entrambi) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti trattati con questa combinazione.

Se è necessario il trattamento con acido fusidico sistemico, il trattamento con rosuvastatina deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico (vedere paragrafo 4.4).

Ticagrelor: Ticagrelor può causare insufficienza renale e può influenzare l'escrezione renale di rosuvastatina, aumentando il rischio di accumulo di rosuvastatina. In alcuni casi, la co-somministrazione di ticagrelor e rosuvastatina ha determinato una diminuzione della funzionalità renale, un aumento del livello di CPK e rhabdomiolisi. La funzionalità renale e il controllo della CPK sono raccomandati durante l'uso concomitante di ticagrelor e rosuvastatina.

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

KOLEKLIN 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 in terapia con questo prodotto rimane incinta, il trattamento deve essere immediatamente sospeso.

KOLEKLIN 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 KOLEKLIN sulla capacità di guidare o di usare macchinari. Considerate le sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che KOLEKLIN abbia effetti su tale capacità, anche se occorre considerare che durante il trattamento si possono verificare vertigini.

4.8 Effetti Indesiderati

Gli effetti indesiderati rilevati con l'uso di KOLEKLIN sono generalmente lievi e transitori. Durante gli studi clinici controllati, meno del 4% dei pazienti trattati con KOLEKLIN 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); 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 basate su dati provenienti da studi clinici e dall'esperienza post-marketing

Classificazione per organi e sistemi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia		
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità, incluso angioedema		
Patologie endocrine	Diabete mellito ¹				
Disturbi psichiatrici					Depressione
Patologie del sistema nervoso	Cefalea; vertigini			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; rash; Orticaria			Sindrome di Stevens-Johnson; reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi

					sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia		Miopatia (inclusa miosite); Rabbdomiolisi; Sindrome simil-lupoide; Rottura muscolare	Artralgia	Miopatia necrotizzante immuno-mediate; Patologie del tendine, a volte complicate con rottura
Patologie renali e urinarie				Ematuria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Ginecomastia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia				Edema

¹ La frequenza dipenderà dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol / L, BMI > 30 kg/m², 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 KOLEKLIN è stata riscontrata presenza di proteine nelle urine, per lo più di origine tubulare, rilevata con un test a strisce reattive per le analisi delle urine. Un aumento della presenza di proteine nelle urine (passaggio da assenza di proteine o tracce a ++ ed oltre) è stato riscontrato in meno dell'1% dei pazienti durante il trattamento con 10 e 20 mg ed in circa il 3% dei pazienti trattati con 40 mg. Un 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. La revisione di dati provenienti da studi clinici e dall'esperienza post-marketing non ha identificato un'associazione causale tra proteinuria e danno renale acuto o progressivo. Ematuria è stata osservata in pazienti trattati con KOLEKLIN 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 KOLEKLIN, 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 (inclusa miosite) e, raramente, rabbdomiolisi 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 rhabdmiolisi, 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 creatinina chinasi > 10xULN 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 deve instaurare un trattamento sintomatico e necessarie misure di supporto. La funzionalità epatica e i livelli di CK devono essere monitorati. L'emodialisi non è ritenuta essere di utilità.

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della HMG-CoA riduttasi.

Codice ATC: C10A A07

Meccanismo d'azione

Rosuvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA riduttasi, l'enzima limitante la velocità di conversione da 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A in mevalonato, un precursore del colesterolo. Il sito primario di azione della rosuvastatina è il fegato, l'organo bersaglio per l'abbassamento del colesterolo. Rosuvastatina aumenta il numero di recettori epatici per le LDL presenti sulla superficie cellulare, con conseguente aumentata captazione e catabolismo delle LDL e inibisce la sintesi epatica di VLDL, riducendo di conseguenza il numero totale di particelle VLDL ed LDL.

Effetti farmacodinamici

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

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

KOLEKLIN 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, rosuvastatina si è dimostrato 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 KOLEKLIN 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 dalle linee guida. 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 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 utilizzato in combinazione con fenofibrato e nell'aumentare i livelli di HDL-C quando usato insieme con niacina (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo (METEOR) su 984 pazienti, di età compresa tra 45 e 70 anni e a basso rischio di malattia coronarica (definiti con rischio di Framingham < 10% in 10 anni), con un livello di LDL-C di 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), ma con aterosclerosi subclinica, valutata attraverso l'ispessimento dell'intima-media carotidea (Carotid Intima Media Thickness - CIMT), sono stati randomizzati a 40 mg di rosuvastatina una volta al giorno o placebo per due anni. Rosuvastatina ha significativamente ritardato di -0,0145 mm/anno (95% 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 17.802 uomini (≥ 50 anni) e donne (≥ 60 anni).

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

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

In un'analisi post-hoc di un sottogruppo di pazienti ad alto rischio con un punteggio per il rischio di Framingham $> 20\%$ (1558 soggetti) al baseline è stata osservata una riduzione significativa dell'endpoint combinato comprendente morte per cause cardiovascolari, ictus ed infarto miocardico ($p=0,028$) nel gruppo trattato con rosuvastatina rispetto al gruppo trattato con placebo. La riduzione del rischio assoluto nel tasso di eventi per 1000 pazienti-anni è stato pari a 8,8. La mortalità totale è risultata invariata in questo gruppo di pazienti ad alto rischio ($p=0,193$). In un'analisi post-hoc di un sottogruppo di pazienti (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'endpoint combinato comprendente morte per cause cardiovascolari, ictus ed infarto miocardico ($p=0,0003$) nel gruppo trattato con rosuvastatina rispetto al gruppo trattato con placebo. La riduzione del rischio assoluto per il tasso di eventi era pari a 5,1 per 1000 paziente/anni. La mortalità totale è risultata invariata in questo gruppo di pazienti ad alto rischio ($p=0,076$).

Nello studio JUPITER il 6,6% dei pazienti trattati con rosuvastatina ed il 6,2% dei pazienti trattati con placebo ha interrotto l'assunzione del farmaco a causa di un 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, rispetto allo 0,7% per il gruppo con 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 (vedi paragrafo 4.4). Questo studio (n = 176) non era adatto per il confronto di effetti indesiderati al farmaco rare.

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).

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Distribuzione: 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.

Escrezione: la rosuvastatina viene eliminata in forma immodificata nelle feci per circa il 90% (comprendente sia la parte di sostanza attiva assorbita che quella non assorbita), mentre la parte rimanente viene escreta nelle urine. Circa il 5% viene escreto nelle urine in forma immodificata. L'emivita è di circa 19 ore e non si modifica con l'aumentare del dosaggio. La media geometrica della clearance plasmatica è di circa 50 litri/ora (coefficiente di variazione 21,7%). Come per gli altri inibitori della HMG-CoA 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. La farmacocinetica della rosuvastatina in bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote era simile a quella dei volontari adulti (vedere "Popolazione pediatrica" di seguito).

Etnia: studi di farmacocinetica 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 <30ml/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 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 < 7. Tuttavia, in due soggetti con punteggio Child-Pugh di 8 e 9 è stata riscontrato un

aumento dell'esposizione sistemica a rosuvastatina 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: gli inibitori della HMG-CoA riduttasi, inclusa rosuvastatina, coinvolgono 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.

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 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

Calcio idrogenato fosfato diidrato; Cellulosa, microcristallina; Lattosio monoidrato; Crospovidone; Stearato di magnesio.

Film di rivestimento

Compressa da 5 mg:

Opadry II 32K520157 Yellow: Ipromellosa HPMC (E464); Lattosio monoidrato; Biossido di titanio (E171); Triacetina; Ossido di ferro giallo (E172); Ossido di ferro rosso (E172).

Compressa da 10 mg:

Opadry II 32K540093 Pink: Ipromellosa HPMC (E464); Lattosio monoidrato; Biossido di titanio (E171); Triacetina; Ossido di ferro giallo (E172); Ossido di ferro rosso (E172).

Compressa da 20 mg:

Opadry II 32K540093 Pink: Ipromellosa HPMC (E464); Lattosio monoidrato; Biossido di titanio (E171); Triacetina; Ossido di ferro giallo (E172); Ossido di ferro rosso (E172).

Compressa da 40 mg:

Opadry II 32K540093 Pink: Ipromellosa HPMC (E464); Lattosio monoidrato; Biossido di titanio (E171); Triacetina; Ossido di ferro giallo (E172); 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 ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Essiccante in poliammide/alluminio/LDPE – blister in HDPE con foglio di alluminio duro temperato in confezioni da 28 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio

So.Se.PHARM S.r.l.

Via dei Castelli Romani, 22

00071 Pomezia (Roma) - Italia

8. Numeri delle Autorizzazioni all'immissione in commercio

045194014 - 5 mg compressa rivestita con film - 28 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL

045194026 - 10 mg compressa rivestita con film- 28 compresse in blister OPA/ AL/PVC-AL

045194038 - 20 mg compressa rivestita con film- 28 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL

045 194040 - 40 mg compressa rivestita con film- 28 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL

9. Data della prima autorizzazione/Rinnovo dell'Autorizzazione

Data di Prima autorizzazione: 12 Maggio 2021

10. Data di revisione del testo

12 Luglio 2022