RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DILIVAS 5 mg compresse rivestite con film
DILIVAS 10 mg compresse rivestite con film
DILIVAS 20 mg compresse rivestite con film
DILIVAS 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DILIVAS 5 mg compresse rivestite con film: una compressa contiene 5 mg di rosuvastatina come rosuvastatina calcio
DILIVAS 10 mg compresse rivestite con film: una compressa contiene 10 mg di rosuvastatina come rosuvastatina calcio
DILIVAS 20 mg compresse rivestite con film: una compressa contiene 20 mg di rosuvastatina come rosuvastatina calcio
DILIVAS 40 mg compresse rivestite con film: una compressa contiene 40 mg di rosuvastatina come rosuvastatina calcio

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato
Ogni compressa rivestita con film da 5 mg contiene 101,86 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa rivestita con film da 10 mg contiene 96,79 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa rivestita con film da 20 mg contiene 193,57 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa rivestita con film da 40 mg contiene 174,98 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

DILIVAS 5 mg compresse rivestite con film: gialle, rotonde, biconvesse, rivestite, con inciso "ROS" e "5" su un lato e niente sull'altro, con diametro 7 mm
DILIVAS 10 mg compresse rivestite con film: rosa, rotonde, biconvesse, rivestite, con inciso "ROS" e "10" su un lato e niente sull'altro, con diametro 7 mm
DILIVAS 20 mg compresse rivestite con film: rosa, rotonde, biconvesse, rivestite, con inciso "ROS" e "20" su un lato e niente sull'altro, con diametro 9 mm
DILIVAS 40 mg compresse rivestite con film: rosa, ovali, biconvesse, rivestite, con inciso "ROS" e "40" su un lato e niente sull'altro, con dimensioni 6,8 x11,4 mm

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Posologia
Trattamento dell'ipercolesterolemia
La dose iniziale raccomandata è di 5 o 10 mg una volta al giorno per via orale, sia per i pazienti non precedentemente trattati con statine, sia per quelli precedentemente trattati con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. La scelta della dose iniziale deve tenere in considerazione il livello individuale di colesterolo e il rischio cardiovascolare futuro, così come il rischio di potenziali reazioni avverse (vedi sotto). Se necessario, un aggiustamento alla dose superiore può essere effettuato dopo 4 settimane (vedere paragrafo 5.1). Alla luce dell'aumento delle segnalazioni di reazioni avverse con la dose da 40 mg rispetto alle dosi più basse (vedere paragrafo 4.8), il passaggio finale alla dose massima 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.

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

Popolazione pediatrica
L'uso pediatrico deve essere seguito esclusivamente da uno specialista.

Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni di età (stadio di Tanner < II – V)
Ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote
Nei bambini e negli adolescenti affetti da ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote la dose iniziale abituale è di 5 mg al giorno.

- Nei bambini di età compresa tra 6 e 9 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote, l'intervallo di dose 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 di età compresa tra 10 e 17 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote, l'intervallo di dose 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 effettuata in base alla risposta individuale e alla tollerabilità dei pazienti pediatrici, come previsto dalle raccomandazioni per i trattamenti pediatrici (vedere paragrafo 4.4). I bambini e gli adolescenti devono seguire una dieta standard per ridurre i livelli di colesterolo prima di iniziare il trattamento con rosuvastatina; tale dieta deve essere proseguita durante l'assunzione di rosuvastatina.

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

È consigliata una dose iniziale di 5-10 mg una volta al giorno in funzione dell'età, del peso e di un uso precedente di statine.
La titolazione alla dose massima di 20 mg una volta al giorno deve essere effettuata in base alla risposta individuale e alla tollerabilità dei pazienti pediatrici, come previsto dalle raccomandazioni per i trattamenti pediatrici (vedere paragrafo 4.4). I bambini e gli adolescenti devono seguire una dieta standard per ridurre i livelli di colesterolo prima di iniziare il trattamento con rosuvastatina; tale dieta deve essere proseguita durante l'assunzione di rosuvastatina.

Sono disponibili dati limitati in questa popolazione con dosi diverse da 20 mg.
Le compresse da 40 mg non sono adatte per l'uso in pazienti pediatrici.

Bambini di età inferiore ai 6 anni
La sicurezza e l'efficacia dell'uso nei bambini di età inferiore ai 6 anni non sono state studiate. Pertanto DILIVAS non è raccomandata per l'uso nei bambini di età inferiore a 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 in pazienti con insufficienza renale
Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con danno renale da lieve a moderato. Nei pazienti con danno renale moderato (clearance della creatinine < 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 DILIVAS in pazienti con danno renale grave è controindicato a tutte le dosi (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 5.2).

Dosaggio in pazienti con compromissione epatica
Non c'è stato un'aumento dell'esposizione sistemica alla rosuvastatina in soggetti con punteggio Child-Pugh di 7 o inferiore. Tuttavia è stato segnalato un aumento dell'esposizione sistematica 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. DILIVAS è controindicata nei pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

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

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

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 (ad es. OATP1B1 e BCRP). Il rischio di miopatia (inclusa la rabdomiolisi) è aumentato quando DILIVAS viene somministrata in concomitanza con determinati medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di rosuvastatina a causa delle interazioni con questi trasportatori proteici (ad es. ciclosporina e certi inibitori delle proteasi che includono combinazioni di ritonavir con atazanavir, lopinavir, e/o tipranavir; vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Quando possibile, devono essere presi in considerazione medicinali alternativi, e, se necessario, la temporanea interruzione della terapia con DILIVAS. In situazioni in cui la co-somministrazione di questi medicinali con DILIVAS è inevitabile, il beneficio e il rischio del trattamento concomitante e gli aggiustamenti della dose di DILIVAS devono essere considerati con attenzione (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione
DILIVAS è per uso orale. Può essere somministrata in qualsiasi momento della giornata, con o se senza cibo.

4.3 Controindicazioni
DILIVAS è controindicata:
- in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- in pazienti con malattia epatica in fase attiva, inclusi inspiegabili, persistenti aumenti dei livelli delle transaminasi sieriche e qualsiasi aumento delle transaminasi sieriche oltre 3 volte il limite superiore di normalità (LSN);
- in pazienti con danno renale grave (clearance della creatinine <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 reduttasi o fibrati
- abuso di alcol
- condizioni che possono determinare un aumento dei livelli plasmatici del farmaco
- pazienti asiatici
- uso concomitante di fibrati

(vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Effetti a carico del rene
In pazienti trattati con alte dosi di DILIVAS, in particolare con 40 mg, è stata osservata proteinuria, per lo più di origine tubulare, rilevata con il 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). Nella fase di post-marketing, la frequenza degli eventi renali gravi è più elevata con la dose da 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 DILIVAS, a tutte le dosi ed in particolare alle dosi maggiori di 20 mg, sono stati riportati effetti a carico della muscolatura scheletrica, es. mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiolisi. Sono stati riportati casi molto rari di rabdomiolisi con l'uso di ezetimibe in associazione con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. Non si può escludere una interazione farmacodinamica (vedere paragrafo 4.5) e si raccomanda cautela nell'uso di questa associazione.
Come per altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, nella fase post- marketing, la frequenza di rabdomiolisi associata a DILIVAS è più elevata con la dose da 40 mg.

Misurazione della creatinchinasi
La creatinchinasi (CK) non deve essere misurata 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 basale (>5xLSN), deve essere effettuato un test di conferma entro 5-7 giorni. Se tale test conferma un valore basale di CK >5xLSN, il trattamento non deve essere iniziato.

Prima del trattamento
Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, DILIVAS deve essere prescritta con cautela in 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 reduttasi o fibrati
- abuso di alcol
- età >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 basale (> 5xLSN), 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 (> 5xLSN), o se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani (anche se i livelli di CK sono ≤ 5xLSN). La ripresa della terapia con DILIVAS o con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi deve essere riconsiderata se i sintomi scompaiono e i livelli di CK tornano alla normalità, utilizzando la dose più bassa e sotto stretto controllo medico. Nei pazienti asintomatici non è necessario il monitoraggio di routine dei livelli di CK.
Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con statine, inclusa la rosuvastatina. L'IMNM è clinicamente caratterizzata da debolezza muscolare prossimale e da creatin chinasi sierica elevata, che persistono nonostante la sospensione del trattamento con statine.
La somministrazione contemporanea di rosuvastatina ed altri medicinali in un piccolo numero di pazienti trattati negli studi clinici, non ha evidenziato un aumento degli effetti a carico della muscolatura scheletrica. Tuttavia, nei pazienti sottoposti a terapia con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi somministrati insieme a derivati dell'acido fibrico, compreso gemfibrozil, ciclosporina, acido nicotinico, antifungini azolici, inibitori delle proteasi e antibiotici macrolidi, si è registrato un aumento dell'incidenza di miosite e di miopatia. Gemfibrozil aumenta il rischio di miopatia quando viene somministrato in concomitanza con alcuni inibitori della HMG-CoA reduttasi. 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).
DILIVAS 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 l'uso sistemico di acido fusidico è considerato indispensabile, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (inclusi alcuni casi fatali) in pazienti trattati con acido fusidico e statine in combinazione (vedere paragrafo 4.5). Il paziente deve essere avvisato di consultare immediatamente il medico se avverte qualsiasi sintomo di debolezza, dolore o indolenzimento muscolare. La terapia con statine può essere reintrodotta 7 giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali, qualora sia necessario un uso prolungato di acido fusidico sistemico, per esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di DILIVAS e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretto controllo medico.

DILIVAS non deve essere somministrato 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 reduttasi, DILIVAS deve essere usato con cautela nei pazienti che consumano eccessive quantità di alcol e/o hanno una storia di malattia epatica.

Si raccomanda di effettuare i test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e di ripeterli dopo 3 mesi. Se il livello delle transaminasi sieriche è di oltre 3 volte il limite superiore di normalità, il trattamento con DILIVAS deve essere interrotto o la dose deve essere ridotta. Nella fase di post-marketing, la frequenza di eventi epatici gravi (che consistono prevalentemente nell'aumento delle transaminasi epatiche) è più elevata con la dose da 40 mg.

Nei pazienti con ipercolesterolemia secondaria causata da ipotiroidismo o da sindrome nefrosica, la patologia sottostante deve essere trattata prima di iniziare la terapia con DILIVAS.

Razza
Gli studi di farmacocinetica dimostrano un aumento dell'esposizione nei soggetti asiatici rispetto a quelli caucasici (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Inibitori delle proteasi
È stato osservato un aumento dell'esposizione sistemica alla rosuvastatina nei soggetti trattati con rosuvastatina in concomitanza con diversi inibitori delle proteasi in combinazione con ritonavir. Occorre valutare sia il beneficio della riduzione dei lipidi con l'uso di rosuvastatina nei pazienti affetti da HIV trattati con inibitori delle proteasi sia la possibilità di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina quando si inizia la terapia con DILIVAS e se ne aumenta il dosaggio nei pazienti trattati con inibitori delle proteasi. L'uso concomitante con alcuni inibitori delle proteasi non è raccomandato a meno che la dose di DILIVAS non sia aggiustata (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Intolleranza al lattosio
I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

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>30kg/m^2, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico sia a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali.

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

Popolazione pediatrica
La valutazione della crescita lineare (altezza), del peso, del BMI (indice di massa corporea) e delle caratteristiche secondarie della maturazione sessuale secondo gli stadi di Tanner nella popolazione pediatrica di età compresa tra 6 e 17 anni trattata con rosuvastatina è limitata ad un periodo di due anni. Dopo due anni di trattamento, non sono stati osservati effetti sulla crescita, sul peso corporeo, sul BMI o sulla maturazione sessuale (vedere paragrafo 5.1).

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

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, DILIVAS 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 DILIVAS, il trattamento con < medicinale> non deve essere riavviato in questo paziente in nessun momento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Effetto della co-somministrazione di medicinali sulla rosuvastatina
Inibitori dei trasportatori proteici: la rosuvastatina è un substrato per determinati trasportatori proteici inclusi il trasportatore di assorbimento epatico OATP1B1 e il trasportatore di efflusso BCRP. La somministrazione concomitante di rosuvastatina con medicinali che sono inibitori di questi trasportatori proteici può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina e un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2, 4.4, e 4.5 Tabella 1).

Ciclosporina: durante il trattamento concomitante con rosuvastatina e ciclosporina i valori di AUC di rosuvastatina sono stati, in media, 7 volte superiori a quelli osservati nei volontari sani (vedere Tabella 1). DILIVAS è controindicata nei pazienti trattati contemporaneamente con ciclosporina (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione concomitante non ha avuto effetti sulla concentrazione plasmatica di ciclosporina.

Inibitori delle proteasi: sebbene non sia noto l'esatto meccanismo dell'interazione, l'uso concomitante degli inibitori delle proteasi può aumentare fortemente l'esposizione a rosuvastatina (vedere Tabella 1). Per esempio, in uno studio di farmacocinetica, la somministrazione contemporanea nei volontari sani di 10 mg di rosuvastatina ed una combinazione di due inibitori delle proteasi (300 mg di atazanavir/100 mg di ritonavir) è stata associata con un aumento approssimativo rispettivamente di tre volte e sette volte dell'AUC e della Cmax di rosuvastatina. L'uso concomitante di DILIVAS e alcune combinazioni di inibitori delle proteasi può essere preso in considerazione dopo un'attenta valutazione degli aggiustamenti della dose di DILIVAS sulla base dell'aumento previsto dell'esposizione alla rosuvastatina (vedere paragrafi 4.2, 4.4, e 4.5 Tabella 1).

Gemfibrozil e altri prodotti ipolipemizzanti: l'uso concomitante di rosuvastatina e gemfibrozil ha provocato un aumento di 2 volte della Cmax e AUC di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

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

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

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 cosomministrazione di ticagrelor e rosuvastatina ha determinato una diminuzione della funzionalità renale, un aumento del livello di CPK e rabdomiolisi. La funzionalità renale e il controllo della CPK sono raccomandati durante l'uso concomitante di ticagrelor e rosuvastatina.

Interazioni che richiedono aggiustamenti della dose di rosuvastatina (vedere anche Tabella 1): quando è necessario somministrare contemporaneamente DILIVAS con altri medicinali noti per aumentare l'esposizione alla rosuvastatina, le dosi di DILIVAS devono essere adattate. Iniziare con una dose giornaliera di DILIVAS da 5 mg se il previsto aumento dell'esposizione (AUC) è approssimativamente di 2 volte o superiore.
La dose massima giornaliera di DILIVAS deve essere adeguata in modo che l'esposizione attesa di rosuvastatina non superi quella che si avrebbe verosimilmente con una dose da 40 mg al giorno di rosuvastatina assunta senza medicinali potenzialmente interagenti, ad esempio una dose da 20 mg di rosuvastatina con gemfibrozil (aumento di 1,9 volte), e una dose da 10 mg di rosuvastatina con 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 posologico di interazione farmacologica	**Regime posologico di rosuvastatina**	**Modifica dell'AUC* di rosuvastatina**
Ciclosporina 75 mg BID fino a 200 mg BID, 6 mesi	10 mg OD, 10 giorni	7,1-volte↑
Regorafenib 160 mg, 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 ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 giorni	20 mg OD, 7 giorni	2,1- 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 ↑
Clopidogrel 300 mg dose di carico, seguita da 75 mg alle 24 ore	20 mg, dose singola	2 – volte ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	80 mg, dose singola	1,9- volte ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 giorni	10 mg, dose singola	1,6- volte ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 giorni	10 mg OD, 7 giorni	1,5- volte ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 giorni	10 mg, dose singola	1,4- volte ↑
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	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 giorni	20 mg, dose singola	47% ↓

* I dati riportati come modifica di x volte rappresentano un semplice rapporto tra la co-somministrazione e la rosuvastatina da sola. I dati riportati come modifica % rappresentano la differenza % relativa alla rosuvastatina da sola. L'aumento è indicato come "↑"; nessuna modifica come "↔"; la diminuzione come "↓".
** Diversi studi di interazione sono stati condotti a differenti dosaggi di rosuvastatina, la tabella mostra il rapporto più significativo
OD = una volta al giorno; BID = due volte al giorno; TID = tre volte al giorno; QID = quattro volte al giorno

Effetto di rosuvastatina sulla co-somministrazione di altri medicinali
Antagonisti della vitamina K: come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di rosuvastatina in pazienti sottoposti a terapia concomitante con antagonisti della vitamina K (ad esempio warfarina o altri anticoagulanti cumarinici) può provocare un aumento dei valori di INR (International Normalized Ratio). La sospensione del trattamento o una riduzione del dosaggio di DILIVAS può comportare una diminuzione dell'INR. In queste situazioni, è opportuno effettuare un monitoraggio appropriato dell'INR.

Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva (TOS): l'uso concomitante di rosuvastatina e di contraccettivi orali ha causato un aumento delle concentrazioni plasmatiche (AUC) di etinilestradiolo 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 TOS e pertanto un effetto simile non può essere escluso. Tuttavia, negli studi clinici tale combinazione è stata ampiamente utilizzata nelle donne ed è risultata ben tollerata.

Altri medicinali
Digossina: sulla base 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 con rosuvastatina e acido fusidico. Il rischio di miopatia, inclusa rabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico e statine. Il meccanismo di questa interazione (se sia farmacodinamico, farmacocinetico o entrambi) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (inclusi alcuni casi fatali) nei pazienti trattati con questa combinazione.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento
DILIVAS 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 reduttasi supera i vantaggi del trattamento durante la gravidanza. Gli studi sull'animale hanno fornito prove di limitata tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Se una paziente in terapia con rosuvastatina risulta in stato di gravidanza, il trattamento deve essere immediatamente sospeso.
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 effettuati studi per determinare gli effetti di rosuvastatina sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. Tuttavia, considerate le sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che rosuvastatina abbia effetti su tale capacità. Si deve considerare che durante il trattamento si possono verificare capogiri quando si guida o si utilizzano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati
Le reazioni avverse segnalate con rosuvastatina sono generalmente lievi e transitorie. Durante gli studi clinici controllati, meno del 4% dei pazienti trattati con rosuvastatina ha interrotto lo studio a causa di reazioni avverse.

Elenco tabellare delle reazioni avverse
La seguente tabella riporta il profilo delle reazioni avverse per la rosuvastatina, sulla base dei dati provenienti da studi clinici e da un'ampia esperienza post-marketing. Le reazioni avverse riportate di seguito sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per organi e sistemi (SOC).
Le frequenze delle reazioni avverse sono classificate in base alla seguente convenzione: comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2. Reazioni avverse sulla base dei dati provenienti 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 Capogiri			Polineuropatia Perdita di memoria	Neuropatia periferica Disturbi del sonno (compresi insonnia e incubi)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					Tosse Dispnea
Patologie gastrointestinali	Stipsi 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 Stevens-Johnson reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia		Miopatia (compresa miosite) Rabdomiolisi Sindrome simil-lupoide Lacerazione muscolare	Artralgia	Miopatia necrotizza nte immuno-mediata Patologie dei tendini, a volte complicate da 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 dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno ≥ 5,6 mmol/l, BMI>30kg/m^2, livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione)

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

Effetti a carico del rene: in pazienti trattati con rosuvastatina è stata riscontrata proteinuria, per lo più di origine tubulare, rilevata con il dipstick test. Il passaggio delle proteine nelle urine da assenza di proteine o tracce a ++ ed oltre è stato riscontrato in meno dell'1% dei pazienti talora durante il trattamento con 10 e 20 mg ed in circa il 3% dei pazienti trattati con 40 mg. Un minore aumento nel passaggio da assenza o tracce a + è stato osservato con la dose di 20 mg. Nella maggior parte dei casi, la proteinuria diminuisce o scompare spontaneamente con il proseguire della terapia. Dall'analisi dei dati provenienti da studi clinici o dall'esperienza post-marketing non è stato identificato alcun nesso di causalità tra proteinuria e malattia renale acuta o progressiva.

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 >20 mg, sono stati riportati effetti a carico della muscolatura scheletrica, es. mialgia, miopatia (inclusa miosite) e, raramente, rabdomiolisi con e senza insufficienza renale acuta.

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

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

Con alcune statine sono stati riportati i seguenti eventi avversi:
- disfunzioni sessuali
- casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, specialmente durante 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: incrementi di creatinchinasi >10xLSN e sintomi muscolari in seguito ad attività fisica o aumento dell'attività fisica sono stati osservati più frequentemente in uno studio clinico della durata di 52 settimane condotto in bambini ed adolescenti rispetto a quanto osservato negli adulti (vedere paragrafo 4.4). Su altri aspetti, il profilo di sicurezza di rosuvastatina è stato simile nei bambini e adolescenti rispetto agli adulti.

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

4.9 Sovradosaggio
Non è disponibile un trattamento specifico in caso di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, si deve instaurare un trattamento sintomatico e necessarie misure di supporto. La funzionalità epatica e i livelli di CK devono essere monitorati. È improbabile che l'emodialisi possa dare beneficio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della HMG-CoA reduttasi, codice ATC: C10AA07

Meccanismo d'azione
Rosuvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA reduttasi, 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
Rosuvastatina 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). Rosuvastatina inoltre diminuisce i rapporti di LDL-C/HDL-C, colesterolo totale/HDL-C, colesterolo non HDL/HDL-C e ApoB/ApoA-I.

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica
Rosuvastatina è efficace negli adulti affetti da ipercolesterolemia, con e senza ipertrigliceridemia, indipendentemente dalla razza, dal sesso o dall'età e in popolazioni particolari quali i diabetici o i pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare.

Negli studi di fase III, rosuvastatina si è dimostrata efficace nel trattamento della maggior parte dei pazienti affetti da ipercolesterolemia di tipo IIa e IIb (concentrazione basale media di LDL-C pari a circa 4,8 mmol/l), in accordo con quanto stabilito dalle linee guida dell'European Atherosclerosis Society (EAS; 1998); circa l'80% dei pazienti trattati con rosuvastatina 10 mg ha raggiunto gli obiettivi 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 una dose di rosuvastatina da 20 fino a 80 mg secondo un disegno di titolazione forzata della dose. Tutte le dosi hanno dimostrato di 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 multi-centrico, in doppio cieco, controllato con placebo (METEOR) 984 pazienti di età compresa tra 45 e 70 anni e a basso rischio di malattia coronarica (definiti con rischio di Framingham < 10% in 10 anni) con un livello di LDL-C di 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), ma con aterosclerosi subclinica (valutata attraverso l'Ispessimento dell'intima media della carotide (Carotid Intima Media Thickness - CIMT)) sono stati randomizzati a 40 mg di rosuvastatina una volta al giorno o a placebo per due anni. Rosuvastatina ha significativamente ritardato di 0,0145 mm/anno (95% CI -0,0196, -0,0093; p<0,0001) la velocità di progressione del CIMT massimo nei 12 segmenti di arteria 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. La dose da 40 mg deve essere prescritta unicamente a pazienti con ipercolesterolemia grave ad alto rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 4.2).

Nello studio "Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin" (JUPITER), l'effetto della rosuvastatina sull'insorgenza di eventi cardiovascolari aterosclerotici maggiori è stato valutato in 17.802 uomini (di età ≥ 50 anni) e donne (di età ≥60 anni).

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

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

In un'analisi post-hoc di un sottogruppo di pazienti ad alto rischio con un punteggio per il rischio di Framingham >20% (1558 soggetti) al livello basale è stata osservata una riduzione significativa dell'endpoint combinato comprendente morte per cause cardiovascolari, ictus ed infarto miocardico (p=0,028) nel gruppo trattato con rosuvastatina rispetto al gruppo trattato con placebo. La riduzione del rischio assoluto nel tasso di eventi per 1000 pazienti-anni è stato pari a 8,8. La mortalità totale è risultata invariata in questo gruppo di pazienti ad alto rischio (p=0,193). In un'analisi post-hoc di un sottogruppo di pazienti ad alto rischio (9302 soggetti totali) con un punteggio di rischio SCORE ≥5% al basale (estrapolato per includere i soggetti sopra i 65 anni) è stata osservata una riduzione significativa dell'endpoint combinato comprendente morte per cause cardiovascolari, ictus ed infarto miocardico (p=0,0003) nel gruppo trattato con rosuvastatina rispetto al gruppo trattato con placebo. La riduzione del rischio assoluto per il tasso di eventi era pari a 5,1 per 1000 paziente/anni. La mortalità totale è risultata invariata in questo gruppo di pazienti ad alto rischio (p=0,076).

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

Popolazione pediatrica
In uno studio in doppio-cieco, randomizzato, multicentrico, controllato con placebo della durata di 12 settimane (n=176, 97 maschi e 79 femmine) seguito da una fase di titolazione della dose di rosuvastatina condotta in aperto per un periodo di 40 settimane (n=173, 96 maschi e 77 femmine), pazienti di età compresa tra 10 e 17 anni (stadio di Tanner II-V, ragazze con menarca risalente ad almeno 1 anno prima) affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote hanno ricevuto quotidianamente rosuvastatina alla dose di 5, 10 o 20 mg oppure placebo per un periodo di 12 settimane, e successivamente sono stati trattati tutti quotidianamente con rosuvastatina per 40 settimane. All'arruolamento nello studio, circa il 30% dei pazienti aveva un'età compresa tra 10 e 13 anni e approssimativamente il 17%, 18%, 40% e 25% rientrava rispettivamente negli stadi di Tanner II, III, IV e V.

Il colesterolo LDL si è ridotto del 38,3%, 44,6% e 50,0% rispettivamente con le dosi di rosuvastatina da 5, 10 e 20 mg, rispetto allo 0,7% del placebo.

Alla fine della fase in aperto di 40 settimane, con aggiustamento della dose fino al raggiungimento dell'obiettivo per un massimo di 20 mg al giorno, 70 dei 173 pazienti (40,5%) aveva raggiunto il livello desiderato di colesterolo LDL, inferiore a 2,8 mmol/l.

Dopo 52 settimane di studio, non sono stati osservati effetti sulla crescita, sul peso corporeo, sull'indice di massa corporea o sulla maturazione sessuale (vedere paragrafo 4.4). Il disegno di questo studio (n=176) non prevedeva il confronto degli eventi avversi rari.

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

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

Rosuvastatina 5 mg, 10 mg e 20 mg ha inoltre portato a cambiamenti medi statisticamente significativi rispetto al basale per le seguenti variabili secondarie lipidiche e lipoproteiche: colesterolo HDL, colesterolo totale (TC), colesterolo non-HDL, colesterolo LDL/colesterolo HDL, colesterolo totale/colesterolo HDL, trigliceridi/colesterolo HDL, colesterolo non-HDL/colesterolo HDL, ApoB, ApoB/ApoA-1. Ognuno di questi cambiamenti ha portato ad un miglioramento delle risposte del profilo lipidico e si è mantenuto durante i due anni.

Nessun effetto sulla crescita, peso, BMI o maturazione sessuale è stata rilevata dopo 24 mesi di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Rosuvastatina è stata studiata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, incrociato con 20 mg una volta al giorno verso placebo in 14 bambini e adolescenti (di età compresa tra 6 e 17 anni) con ipercolesterolemia familiare omozigote. Lo studio ha incluso una fase attiva di 4 settimane di dieta in cui i pazienti sono stati trattati con rosuvastatina 10 mg, una fase incrociata consistente in 6 settimane di trattamento con rosuvastatina 20 mg preceduta o seguita da 6 settimane di trattamento con placebo e una fase di mantenimento di 12 settimane durante la quale tutti i pazienti sono stati trattati con rosuvastatina 20 mg. I pazienti che hanno iniziato lo studio in terapiacon ezetimibe o aferesi hanno continuato il trattamento per tutta la durata dello studio.

È stata osservata una riduzione statisticamente significativa (p=0,005) dell'LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl o 2,2 mmol/l) dopo 6 settimane di trattamento con rosuvastatina 20 mg rispetto al placebo. Sono state osservate riduzioni clinicamente significative del colesterolo totale (20,1%, p=0,003), nonHDL-C (22,9%, p=0.003) e dell'ApoB (17,1%, p=0,024).
Sono state viste anche riduzioni di TG, LDL-C/HDL-C, colesterolo totale/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C e ApoB/ApoA-1 doppo 6 settimane di trattamento con rosuvastatina 20 mg rispetto al placebo. La riduzione dell'LDL-C dopo 6 settimane di trattamento con rosuvastatina 20 mg successive a 6 settimane di trattamento con placebo è stata mantenuta durante le 12 settimane di terapia continua.

In 7 pazienti bambini ed adolescenti (di età compresa tra 8 e 17 anni) con ipercolosterolemia familiare omozigote valutabili dallo studio in aperto in titolazione della dose (vedere sopra), la percentuale di riduzione dell'LDL-C (21,0%), colesterolo totale (19,2%) e non-HDL (21,0%) dal livello basale dopo 6 settimane di trattamento con rosuvastatina 20 mg era consistente con quella osservata nel suddetto studio condotto su bambini e adolescenti con ipercolosterolemia familiare omozigote.

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

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

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

Biotrasformazione: rosuvastatina viene metabolizzata in maniera limitata (circa il 10%). Studi sul metabolismo *in vitro* su epatociti umani indicano che rosuvastatina non è un buon substrato per il citocromo P450. Il principale isoenzima coinvolto è il CYP2C9, mentre 2C19, 3A4 e 2D6 sono coinvolti in misura minore. I principali metaboliti identificati sono i metaboliti N-desmetil e lattone. Il metabolita N-desmetil è di circa il 50% meno attivo di rosuvastatina, mentre la forma lattonica è considerata clinicamente inattiva. Rosuvastatina è responsabile per più del 90% dell'attività di inibizione dell'HMG-CoA reduttasi circolante.

Eliminazione: rosuvastatina viene eliminata in forma immodificata nelle feci per circa il 90% (comprendente sia la parte di sostanza attiva assorbita che quella non assorbita), mentre la parte rimanente viene escreta nelle urine. Circa il 5% viene escreto nelle urine in forma immodificata. L'emivita è di circa 19 ore e non si modifica con l'aumentare del dosaggio. La media geometrica della clearance plasmatica è di circa 50 litri/ora (coefficiente di variazione 21,7%). Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, la captazione epatica di rosuvastatina coinvolge il trasportatore di membrana OATP-C. Questo trasportatore è importante per l'eliminazione epatica di rosuvastatina.

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

Popolazioni speciali
Età e sesso: non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età o del sesso sulla farmacocinetica di rosuvastatina negli adulti. L'esposizione nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote sembra essere simile o inferiore rispetto a quella nei pazienti adulti con dislipidemia (vedere "Popolazione pediatrica" più avanti nel testo).

Razza: studi di farmacocinetica dimostrano un aumento di circa 2 volte dei valori mediani di AUC e Cmax nei soggetti asiatici (giapponesi, cinesi, filippini, vietnamiti e coreani) confrontati con i soggetti caucasici. I soggetti asiatici-indiani mostrano un innalzamento di circa 1,3 volte dei valori mediani di AUC e Cmax. Un'analisi farmacocinetica 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 danno renale, la presenza di una patologia renale da lieve a moderata non ha avuto alcuna influenza sulle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina o del metabolita N-desmetil. In soggetti affetti da grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min) 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 sistemica a rosuvastatina in soggetti con punteggio Child-Pugh pari a 7 o inferiore. Tuttavia, in due soggetti con punteggio Child-Pugh di 8 e 9 è stato riscontrato un aumento dell'esposizione a rosuvastatina di 2 volte rispetto ai soggetti con punteggi Child-Pugh più bassi. Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child-Pugh superiore a 9.

Polimorfismi genetici: L'assorbimento epatico degli inibitori della HMG-CoA reduttasi, inclusa la rosuvastatina, coinvolge i trasportatori proteici OATP1B1 e BCRP. Nei pazienti con polimorfismi genetici SLCO1B1 (OATP1B1) e/o ABCG2 (BCRP) vi è il rischio di un aumento dell'esposizione alla rosuvastatina. Polimorfismi individuali di SLCO1B1 c.521CC e ABCG2 c.421AA sono associati ad una maggiore esposizione alla rosuvastatina (AUC) rispetto ai genotipi SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Questa specifica genotipizzazione non è stabilita nella pratica clinica, ma per i pazienti che risultano avere questi tipi di polimorfismi, è raccomandata una dose giornaliera più bassa di DILIVAS.

Popolazione pediatrica: Due studi farmacocinetici con rosuvastatina (somministrata in compresse) in pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare eterozigote di età compresa tra 10 e 17 anni o tra 6 e 17 anni (per un totale di 214 pazienti) ha dimostrato che l'esposizione nei pazienti pediatrici è comparabile o inferiore a quella nei pazienti adulti. L'esposizione a rosuvastatina è stata prevedibile rispetto al dosaggio e al tempo durante un periodo di due anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, genotossicità epotenziale cancerogeno. Test specifici per gli effetti sull'hERG non sono stati valutati. Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma viste negli animali a livelli di esposizione simili a quelli clinici, sono state le seguenti: in studi di tossicità a dosi ripetute sono state osservate modifiche istopatologiche del fegato, probabilmente a causa dell'azione farmacologica di rosuvastatina, nel topo, nel ratto ed in minor misura effetti sulla cistifellea nei cani, ma non nelle scimmie. In aggiunta è stata osservata tossicità testicolare nelle scimmie e nei cani ai dosaggi più alti.
La tossicità riproduttiva è stata evidente nei ratti, con cucciolate di ridotte dimensioni, peso e sopravvivenza del cucciolo, osservata alle dosi tossiche materne, dove esposizioni sistemiche sono state decisamente sopra il livello terapeutico di esposizione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
Nucleo della compressa*:*
Cellulosa microcristallina PH-101
Silice colloidale anidra
Crospovidone tipo A
Cellulosa microcristallina PH-102
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa*:*
DILIVAS 5 mg compresse rivestite con film:
Opadry II Giallo 33K12488 contenente: ipromellosa, titanio biossido (E171), lattosio monoidrato, triacetina, ferro ossido

giallo (E172)
DILIVAS 10 mg compresse rivestite con film:
Opadry II Rosa 33K94423 contenente: ipromellosa, titanio biossido (E171), lattosio monoidrato, triacetina, ferro ossido rosso (E172)
DILIVAS 20 mg compresse rivestite con film:
Opadry II Rosa 33K94423 contenente: ipromellosa, titanio biossido (E171), lattosio monoidrato, triacetina, ferro ossido rosso (E172)
DILIVAS 40 mg compresse rivestite con film:
Opadry II Rosa 33K94424 contenente: ipromellosa, titanio biossido (E171), lattosio monoidrato, triacetina, ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità
Non applicabile

6.3 Periodo di validità
3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per potreggere dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister OPA/Al/PVC/Al
Confezioni: 28 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici Srl, via Turati 40, 20121 Milano

8. NUMERO(I) DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
044985012 - 5 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
044985024 - 10 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
044985036 - 20 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
044985048 - 40 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: Ottobre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Aprile 2022