



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROSUCETIL 5 mg/100 mg, capsule rigide
ROSUCETIL 10 mg/100 mg, capsule rigide
ROSUCETIL 20 mg/100 mg, capsule rigide

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ROSUCETIL 5 mg/100 mg:
Ogni capsula rigida contiene 5 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio) e 100 mg di acido acetilsalicilico.
Eccipiente con effetto noto: lattosio monoidrato 25,92 mg, vedere paragrafo 4.4.

ROSUCETIL 10 mg/100 mg:
Ogni capsula rigida contiene 10 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio) e 100 mg di acido acetilsalicilico.
Eccipiente con effetto noto: lattosio monoidrato 51,84 mg, vedere paragrafo 4.4.

ROSUCETIL 20 mg/100 mg:
Ogni capsula rigida contiene 20 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio) e 100 mg di acido acetilsalicilico.
Eccipiente con effetto noto: lattosio monoidrato 103,68 mg, vedere paragrafo 4.4.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

ROSUCETIL 5 mg/100 mg: capsula rigida di gelatina di dimensione 2 con corpo bianco opaco e testa verde scuro opaca. Ogni capsula contiene una compressa da bianco a quasi bianco, biconvessa, ovale, non rivestita, di acido acetilsalicilico e una compressa rivestita con film, marrone, biconvessa, rotonda di rosuvastatina 5 mg.

ROSUCETIL 10 mg/100 mg: capsula rigida di gelatina di dimensione 1 con corpo bianco opaco con impresso in nero "ASA 100 mg" e testa verde chiaro opaca con stampato in nero "RSV 10 mg". Ogni capsula contiene una compressa da bianco a quasi bianco, biconvessa, ovale, non rivestita di acido acetilsalicilico e una compressa rivestita con film, marrone, biconvessa, rotonda di rosuvastatina 10 mg.

ROSUCETIL 20 mg/100 mg: capsula rigida di gelatina di dimensione 0 con corpo bianco opaco con impresso in nero "ASA 100 mg" e testa verde opaca con stampato in nero "RSV 20 mg". Ogni capsula contiene una compressa da bianco a quasi bianco, biconvessa, ovale, non rivestita di acido acetilsalicilico e due compresse rivestite con film, marroni, biconvesse, rotonde di rosuvastatina 10 mg.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ROSUCETIL è indicato per la prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari, come terapia di sostituzione nei pazienti adulti adeguatamente controllati con i singoli componenti somministrati in concomitanza a dosi terapeutiche equivalenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di ROSUCETIL è una capsula al giorno.

L'associazione fissa non è adatta per la terapia iniziale.

Prima di passare a ROSUCETIL, i pazienti devono essere ben controllati con una terapia a base di dosi stabili dei monocomponenti assunti contemporaneamente. La dose di ROSUCETIL deve essere basata sulle dosi dei singoli componenti della combinazione al momento del cambio.

Se è richiesta una modifica della posologia per uno qualsiasi dei principi attivi della combinazione fissa per una qualsiasi ragione (ad es. nuova diagnosi di malattia correlata, cambiamento della condizione del paziente o dovuta all'interazione tra farmaci), è necessario tornare ad utilizzare nuovamente i singoli componenti per determinare la posologia.

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Pazienti con compromissione renale

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

Pazienti con compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. L'uso di ROSUCETIL in pazienti con compromissione epatica grave è controindicato a tutte le dosi. In soggetti con punteggio Child-Pugh ≤ 7 non è stata osservata un'aumentata esposizione sistemica alla rosuvastatina. Tuttavia, è stata osservata un'aumentata esposizione sistemica 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 . ROSUCETIL è controindicato nei pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

Differenze etniche

Un'aumentata esposizione sistemica alla rosuvastatina è stata osservata nei soggetti asiatici (vedere paragrafo 5.2).

Polimorfismi genetici

È noto che specifici tipi di polimorfismi genetici possono portare ad un aumento dell'esposizione alla rosuvastatina (vedere paragrafo 5.2). Per quei pazienti noti per avere tali specifici tipi di polimorfismi, è raccomandata una dose giornaliera più bassa di rosuvastatina.

Terapia concomitante

La rosuvastatina è un substrato per diverse proteine di trasporto (ad es. OATP1B1 e BCRP). Il rischio di miopatia (inclusa la rhabdomiolisi) è aumentato quando rosuvastatina 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 rosuvastatina. In situazioni in cui la co-somministrazione di questi medicinali con ROSUCETIL è inevitabile, il beneficio e il rischio del trattamento concomitante e gli adeguamenti del dosaggio di rosuvastatina devono essere valutati con attenzione (vedere paragrafo 4.5).

Dosi più elevate di acido acetilsalicilico diminuiscono gli effetti terapeutici di rosuvastatina, pertanto l'assunzione di dosi addizionali di acido acetilsalicilico deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di rosuvastatina/acido acetilsalicilico nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Pertanto, ROSUCETIL non è raccomandato per l'uso nei pazienti di età inferiore a 18 anni.

Modo di somministrazione

Le capsule di ROSUCETIL possono essere assunte in qualsiasi momento della giornata e devono essere assunte con il cibo. Le capsule non devono essere masticate e devono essere deglutite con un bicchiere d'acqua.

4.3 Controindicazioni

Relativamente al componente rosuvastatina:

- Ipersensibilità alla rosuvastatina.
- 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).
- Grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min).
- Miopatia.
- In pazienti in trattamento concomitante con una combinazione di sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafo 4.5).
- Trattamenti contemporanei con ciclosporina.
- Gravidanza e allattamento, donne in età fertile che non usano idonee misure contraccettive.

Relativamente al componente acido acetilsalicilico:

- Ipersensibilità all'acido acetilsalicilico. Ipersensibilità agli antinfiammatori non steroidei (FANS); pazienti con asma, rinite e polipi nasali; pazienti con pre-esistente mastocitosi, nei quali l'uso di acido acetilsalicilico può indurre gravi reazioni di ipersensibilità (incluso shock circolatorio con vampate di calore, ipotensione, tachicardia e vomito).
- Ulcera peptica e/o emorragia gastrica/intestinale ricorrente attiva o pregressa, o altri tipi di emorragia quali emorragie cerebrovascolari.
- Diatesi emorragica, disturbi della coagulazione come emofilia e trombocitopenia.
- Grave compromissione epatica o renale.
- Grave insufficienza cardiaca non compensata.
- Metotrexato usato a dosi superiori a 15 mg/settimana (vedere paragrafo 4.5).
- Dosi di acido acetilsalicilico superiori a 150 mg al giorno nel terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Relativamente a ROSUCETIL:

- Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- ROSUCETIL contiene soia. I pazienti allergici alle arachidi o alla soia non devono assumere questo medicinale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Rosuvastatina

Effetti renali

In pazienti trattati con dosi più alte di rosuvastatina, in particolare 40 mg, è stata osservata proteinuria, per lo più di origine tubulare, rilevata con il dipstick test, 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 degli eventi renali gravi è più elevata con la dose da 40 mg.

Effetti a carico della muscolatura scheletrica

Nei pazienti trattati con rosuvastatina, a tutte le dosi ed in particolare alle dosi superiori a 20 mg, sono stati segnalati effetti a carico della muscolatura scheletrica, ad es. mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiolisi. Sono stati segnalati 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.

In pochi casi è stato segnalato che le statine inducono de novo o aggravano la miastenia gravis o la miastenia oculare preesistenti (vedere paragrafo 4.8). In caso di peggioramento dei sintomi ROSUCETIL deve essere interrotto. Sono state segnalate recidive quando è stata (ri)somministrata la stessa statina o una statina diversa

Dosaggio della creatin chinasi

Il dosaggio della creatin chinasi (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 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, ROSUCETIL, deve essere prescritto con cautela in pazienti con fattori predisponenti alla miopatia/rabdomiolisi a causa del principio attivo rosuvastatina. Tali fattori includono:

- Compromissione renale
- Ipotiroidismo
- Storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie
- Storia pregressa di tossicità muscolare con altri inibitori della HMG-CoA 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 rispetto al valore 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 marcato aumento dei livelli 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 rosuvastatina o con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi può essere riconsiderata se i sintomi scompaiono e i livelli di CK tornano alla normalità, utilizzando la dose più bassa e sotto stretto controllo medico. Nei pazienti asintomatici non è richiesto il monitoraggio di routine dei livelli di CK. Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (*Immune-Mediated Necrotizing Myopathy*, 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 farmaci in un ridotto 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/acido acetilsalicilico e gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio, in termini di ulteriori modifiche dei livelli lipidici, ottenibile con l'uso combinato di ROSUCETIL con fibrati o niacina deve essere attentamente valutato in relazione ai potenziali rischi che tali combinazioni comportano (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

ROSUCETIL non deve essere co-somministrato con formulazioni sistemiche di acido fusidico o nei 7 giorni successivi all'interruzione del trattamento con acido fusidico. In pazienti per i quali l'uso di acido fusidico per via sistemica è considerato essenziale, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del

trattamento con acido fusidico.

Sono stati segnalati casi di rhabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) in pazienti che hanno assunto acido fusidico e statine in combinazione (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere avvisati di consultare immediatamente il medico in caso si verifici qualsiasi sintomo come debolezza muscolare, dolore o dolorabilità. La terapia con statine può essere reintrodotta sette giorni dopo l'assunzione dell'ultima dose di acido fusidico.

In circostanze eccezionali, nelle quali è richiesto l'uso prolungato di acido fusidico per via sistemica, ad es. per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrare ROSUCETIL e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretto controllo medico.

ROSUCETIL 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 rhabdomiolisi (ad es. sepsi, ipotensione, intervento chirurgico maggiore, trauma, gravi disturbi metabolici, endocrini ed elettrolitici, o convulsioni non controllate).

Effetti a carico del fegato

Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, ROSUCETIL deve essere usato con cautela nei pazienti che consumano eccessive quantità di alcol e/o che hanno una storia di malattia epatica.

Si raccomanda di effettuare i test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e di ripeterli 3 mesi dopo l'inizio del trattamento con rosuvastatina. Se il livello delle transaminasi sieriche è di oltre 3 volte il limite superiore di normalità, il trattamento con ROSUCETIL deve essere interrotto o la dose di rosuvastatina deve essere ridotta.

Nei pazienti con ipercolesterolemia secondaria causata da ipotiroidismo o da sindrome nefrosica, la terapia con ROSUCETIL deve essere iniziata solo dopo il trattamento di queste patologie.

Etnia

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

Inibitori delle proteasi

È stata osservata un'aumentata esposizione sistemica alla rosuvastatina nei soggetti trattati con rosuvastatina in concomitanza con vari inibitori delle proteasi in combinazione con ritonavir.

Occorre prendere in considerazione sia il beneficio della riduzione dei lipidi con l'uso di rosuvastatina nei pazienti affetti da HIV trattati con inibitori delle proteasi, che la possibilità di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina quando si inizia il trattamento con rosuvastatina e se ne aumenta il dosaggio nei pazienti trattati con inibitori delle proteasi. L'uso concomitante con gli inibitori delle proteasi non è raccomandato a meno che non si adegui la dose di rosuvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Malattia interstiziale polmonare

Sono stati segnalati casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare con alcune statine, specialmente durante terapie a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Questa si può manifestare con dispnea, tosse non produttiva e peggioramento dello stato di salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato la 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 con statine. 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 segnalata di diabete mellito è stata 2,8% nel gruppo trattato con rosuvastatina e 2,3% nel gruppo con placebo, soprattutto nei pazienti con glicemia a digiuno 5,6 - 6,9 mmol/l.

Popolazione pediatrica

La valutazione della crescita lineare (altezza), peso, BMI (indice di massa corporea), e delle caratteristiche secondarie di maturazione sessuale secondo stadio di Tanner nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni che prendevano 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, BMI o maturazione sessuale (vedere paragrafo 5.1).

In uno studio clinico di bambini e adolescenti trattati con rosuvastatina per 52 settimane, aumenti di CK > 10xLSN 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).

Reazioni avverse cutanee gravi

Sono state riportate con rosuvastatina reazioni avverse cutanee gravi, incluse 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. 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, ROSUCETIL 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 di ROSUCETIL, il trattamento con ROSUCETIL non deve essere mai più riavviato in questo paziente.

Acido acetilsalicilico (ASA)

Il trattamento concomitante con anticoagulanti (derivati cumarinici, eparina) non è raccomandato e deve essere generalmente evitato. Se l'uso concomitante non può essere evitato, è indicato un frequente monitoraggio del International Normalization Ratio (INR) e i pazienti devono essere invitati a controllare i segni di sanguinamento, specialmente del tratto gastrointestinale.

Si deve avere cautela in pazienti con ipersensibilità ad altri analgesici / antinfiammatori / antireumatici o altre sostanze allergeniche (vedere paragrafo 4.3). Un attento monitoraggio medico è inoltre necessario nei pazienti con allergie preesistenti (ad es. allergie cutanee come prurito, orticaria), asma, febbre da fieno, rigonfiamento della mucosa nasale (polipi nasali) o malattia respiratoria cronica.

Pazienti con storia di ulcera gastrointestinale e/o emorragie gastrointestinali devono evitare di usare ASA (che può causare irritazione della mucosa gastrica e sanguinamento della mucosa gastrica).

Si deve usare cautela in pazienti con compromissione epatica (poiché ASA viene metabolizzato principalmente per via epatica, vedere paragrafo 5.2).

In pazienti con compromissione della funzionalità renale o con circolazione cardiovascolare compromessa (ad es. malattia vascolare renale, insufficienza cardiaca congestizia, ipovolemia, chirurgia maggiore, sepsi o eventi emorragici maggiori): l'acido acetilsalicilico può ulteriormente incrementare il rischio di compromissione renale o di insufficienza renale acuta.

La somministrazione concomitante di questo principio attivo con agenti uricosurici come benzbromarone, probenecid, sulfipirazone non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

ASA deve essere usato con cautela in casi di sanguinamento mestruale molto forte.

È preferibile sospendere l'uso di ASA prima di un intervento chirurgico (inclusa un'estrazione dentaria) a causa del rischio di un prolungato tempo di sanguinamento o di un aggravamento del sanguinamento. La durata dell'interruzione del trattamento deve essere determinata caso per caso, ma di solito sarà di una settimana.

Vi è una possibile associazione tra ASA e la sindrome di Reye quando somministrato ai bambini. La sindrome di Reye è una malattia molto rara che colpisce il cervello e il fegato e può essere fatale. Per questo motivo, ROSUCETIL non deve essere somministrato a bambini o adolescenti con malattia febbrile tranne quando specificamente prescritto da un medico e solo se altre misure risultano inefficaci (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti con grave deficienza del glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, acido salicilico può indurre emolisi o anemia emolitica. I fattori che possono aumentare il rischio di emolisi comprendono dosaggio elevato, febbre o infezioni acute.

L'alcol può aumentare il rischio di lesioni gastrointestinali quando assunto con ASA. I pazienti devono essere avvisati del rischio di lesioni gastrointestinali e sanguinamento quando prendono rosuvastatina e acido acetilsalicilico con alcol, specialmente se l'assunzione di alcol è cronica o elevata.

Lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni correlate a rosuvastatina

Effetto della co-somministrazione di altri medicinali sulla rosuvastatina

Inibitori delle proteine di trasporto: rosuvastatina è un substrato per determinate proteine di trasporto inclusi il trasportatore di assorbimento epatico OATP1B1 e il trasportatore di efflusso BCRP. La somministrazione concomitante di rosuvastatina con medicinali che sono inibitori di queste proteine di trasporto 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). ROSUCETIL è controindicato 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 concomitante di 10 mg di rosuvastatina ed una combinazione di due inibitori delle proteasi (300 mg di atazanavir/100 mg di ritonavir) in volontari sani è stata associata con un aumento di circa tre volte e sette volte rispettivamente dell'AUC e della C_{max} di rosuvastatina allo stato stazionario. L'uso concomitante di rosuvastatina e alcune combinazioni di inibitori delle proteasi può essere preso in considerazione dopo un'attenta valutazione degli adeguamenti della dose di rosuvastatina 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 C_{max} 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 1g/die) di niacina (acido nicotinico) aumentano il rischio di miopatia quando somministrati in concomitanza con inibitori della HMG-CoA reduttasi,

probabilmente poiché possono originare miopia anche quando somministrati da soli.

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). Tuttavia, un'interazione farmacodinamica, in termini di effetti indesiderati, tra ROSUCETIL 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 di rosuvastatina del 20% e una diminuzione della Cmax del 30%. Questa interazione sembra essere causata dall'aumento della motilità intestinale provocata dall'eritromicina.

Enzimi del citocromo P450: i risultati degli studi condotti *in vitro* e *in vivo* mostrano 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 sono state 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 o 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 raddoppiamenti. La funzionalità renale e il controllo della CPK sono raccomandati durante l'uso concomitante di ticagrelor e rosuvastatina.

Interazioni che richiedono adeguamenti della dose di rosuvastatina (vedere anche Tabella 1): quando è necessario somministrare contemporaneamente rosuvastatina con altri medicinali noti per aumentare l'esposizione alla rosuvastatina, le dosi di rosuvastatina devono essere adattate. Iniziare con una dose giornaliera di rosuvastatina da 5 mg se l'aumento atteso all'esposizione (AUC) è approssimativamente di 2 volte o superiore. La dose massima giornaliera di rosuvastatina 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).

Se si osserva che il medicinale aumenta l'AUC della rosuvastatina meno di due volte, la dose iniziale non deve essere diminuita, ma occorre prestare attenzione se si aumenta la dose di rosuvastatina sopra i 20 mg.

Tabella 1. Effetto della co-somministrazione di medicinali sull'esposizione di rosuvastatina (AUC; in ordine decrescente di grandezza) da studi clinici pubblicati		
Farmaco interagente e relativo regime posologico	Regime posologico di rosuvastatina	Modifica dell'AUC* di rosuvastatina
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) una volta al giorno per 15 giorni	10 mg, dose singola	↑ 7,4 - volte
Ciclosporina 75 mg BID to 200 mg BID, 6 mesi	10 mg OD, 10 giorni	↑ 7,1 - volte
Darolutamide 600 mg BID, 5 giorni	5 mg dose singola	↑ 5,2 - 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 50 mg 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 dose di carico, seguita da 75 mg dopo 24 ore	20 mg, dose singola	↑ 2- volte
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	80 mg, dose singola	↑ 1,9 - volte
Eltrombopag 75 mg OD, 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	↔
Silymarina 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 indicati come modifica di x volte rappresentano un semplice rapporto tra la co-somministrazione e la rosuvastatina da sola. I dati indicati come variazione % rappresentano la differenza % relativa alla rosuvastatina da sola. L'aumento è indicato come "↑", nessuna variazione come "↔", la diminuzione come "↓".

** Parecchi studi di interazione sono stati effettuati 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 con altri inibitori della HMG-CoA reductasi, l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di rosuvastatina in pazienti sottoposti a terapia concomitante con antagonisti della vitamina K (ad es. warfarin o altri anticoagulanti cumarinici) possono provocare un aumento dei valori di INR (International Normalized Ratio). La sospensione del trattamento o una riduzione del dosaggio di rosuvastatina 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 contraccettivi orali ha causato un aumento della 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 farmaci per la 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 la rhabdomiolisi, può essere incrementato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica e statine. Il meccanismo di questa interazione (che sia di tipo farmacodinamico o farmacocinetico, o entrambi) non è ancora noto. Ci sono state segnalazioni di casi di rhabdomiolisi (inclusi alcuni casi fatali) in pazienti che hanno assunto questa combinazione. Se il trattamento con acido fusidico per via sistemica è necessario, il trattamento con rosuvastatina deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Vedere anche paragrafo 4.4.

Interazioni correlate ad acido acetilsalicilico

L'uso di diversi inibitori dell'aggregazione piastrinica, ad es. ASA, FANS, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, aumenta il rischio di sanguinamento, così come la loro combinazione con eparina e i suoi derivati (irudina, fondaparinux), anticoagulanti orali e trombolitici. I parametri clinici e biologici dell'emostasi devono essere monitorati regolarmente nei pazienti che stanno per ricevere la terapia trombolitica.

Combinazioni controindicate

Metotrexato (usato a dosi > 15 mg/settimana): la combinazione dei farmaci metotrexato e ASA aumenta la tossicità ematologica del metotrexato a causa della clearance renale del metotrexato diminuita dall'ASA. Pertanto l'uso concomitante di metotrexato con ROSUCETIL è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni non raccomandate

Agenti uricosurici (benzbromarone, probenecid e sulfipirazone): ridotto effetto dell'escrezione dell'acido urico per competizione dell'eliminazione renale tubulare dell'acido urico. Pertanto l'uso concomitante di ROSUCETIL ed agenti uricosurici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Acido valproico: aumentato rischio di eventi avversi a causa dello spiazzamento dal legame con le proteine plasmatiche da parte dei salicilati.

Inibitori selettivi del riassorbimento della serotonina (SSRI): aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale a

causa di effetti sinergici.

Digossina: aumento delle concentrazioni plasmatiche.

Antidiabetici: aumentato rischio di un effetto ipoglicemico.

Combinazioni che richiedono precauzione per l'uso

Diuretici: comportano un rischio di insufficienza renale acuta a causa della diminuita filtrazione glomerulare, dovuta alla diminuita sintesi delle prostaglandine. Idratare il paziente e monitorare la funzionalità renale all'inizio del trattamento. La diminuzione dell'effetto può essere causata dagli antagonisti dell'aldosterone (spironolattone e potassio canreonato) o dai diuretici dell'ansa (ad es. furosemide).

Glucocorticosteroidi sistemici: la somministrazione concomitante di steroidi (eccetto idrocortisone usato come terapia sostitutiva nel morbo di Addison) aumenta il rischio di eventi avversi gastrointestinali.

Metotrexato usato a dosi minori di 15 mg/settimana: la combinazione dei farmaci metotrexato e ASA aumenta la tossicità ematologica del metotrexato a causa della diminuzione della clearance renale del metotrexato causata dall'ASA. Devono essere eseguiti controlli settimanali della conta ematica durante le prime settimane dell'associazione. Aumentare il monitoraggio in presenza di compromissione renale anche lieve e così come negli anziani.

Metamizolo: il metamizolo può ridurre l'effetto dell'acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica, se assunto contemporaneamente. Pertanto, questa combinazione deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che assumono aspirina a basse dosi per la cardioprotezione.

Eparina usata a dosaggi terapeutici o in pazienti anziani: quando ASA è co-somministrato con eparina ad un dosaggio terapeutico o in pazienti anziani, vi è un aumentato rischio di sanguinamento. Si deve effettuare un attento monitoraggio di INR, aPTT e/o tempo di sanguinamento in caso di somministrazione concomitante di entrambi i farmaci.

Combinazioni da tenere in considerazione

Altri anticoagulanti: (derivati cumarinici, eparina a dosi preventive),

Altri antiaggreganti piastrinici e altri trombolitici: aumentato rischio di sanguinamento.

FANS: aumentato rischio di sanguinamento e di danno alla mucosa gastrointestinale e incremento del prolungamento del tempo di sanguinamento

Antiacidi: gli antiacidi possono aumentare l'escrezione renale di ASA alcalinizzando le urine.

Alcol: Peggioramento del danno alla mucosa gastrointestinale ed aumentato prolungamento del tempo di sanguinamento.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene possa inibire l'effetto di una bassa dose di acido acetilsalicilico sull'aggregazione delle piastrine quando somministrato assieme all'acido salicilico. Tuttavia le limitazioni di questi dati e l'incertezza relativa all'estrapolazione dei dati *ex vivo* alla situazione clinica, implica che non si possano trarre delle conclusioni definitive per un uso regolare dell'ibuprofene. Nessun effetto clinicamente rilevante è considerato probabile per l'uso occasionale dell'ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

ROSUCETIL è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza

Rosuvastatina

Le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive idonee.

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 reductasi supera i vantaggi del trattamento durante la gravidanza. Gli studi sugli animali forniscono una limitata evidenza di tossicità riproduttiva della rosuvastatina (vedere paragrafo 5.3). Se una paziente inizia una gravidanza durante l'uso di questo medicinale, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

Acido acetilsalicilico

La sicurezza dell'acido acetilsalicilico nella gravidanza umana non è stata stabilita. L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influenzare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio-fetale.

I dati da studi epidemiologici suggeriscono che vi è un rischio aumentato di aborto spontaneo e malformazioni cardiache e gastroschisi a seguito dell'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine all'inizio della gravidanza.

Precedenti esperienze sull'uso di ASA in donne in gravidanza a dosi giornaliere da 50 a 150 mg durante il secondo e terzo trimestre, non mostrano evidenza di tocolisi, aumentata tendenza al sanguinamento o a prematura chiusura del dotto arterioso. In studi nell'animale è stata osservata tossicità riproduttiva a dosi elevate di acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

L'allattamento al seno è controindicato durante la somministrazione di ROSUCETIL.

Rosuvastatina è escreta nel latte di ratto. Non sono disponibili dati sull'escrezione nel latte umano (vedere paragrafo 4.3).

Piccole quantità di acido acetilsalicilico e dei suoi prodotti di degradazione passano nel latte materno.

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

ROSUCETIL altera in modo trascurabile o moderato la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Non sono stati effettuati studi al fine di valutare l'effetto della rosuvastatina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, sulla base delle sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che la rosuvastatina possa avere effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, si deve considerare che durante il trattamento si possono verificare capogiri.

L'acido acetilsalicilico non ha influenza sulla capacità di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono classificate in base alla classificazione per sistemi ed organi (SOC). Entro ogni classe le frequenze sono definite come:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Molto rara ($< 1/10.000$)
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella delle reazioni avverse

Classificazione MEDRA per sistemi e organi	Effetti indesiderati	Frequenza	
		Rosuvastatina	Acido acetilsalicilico
Patologie del sistema emolinfopoietico	Sanguinamento come sangue dal naso, sanguinamento gengivale, ecchimosi o sanguinamento del tratto urogenitale con possibile prolungamento del tempo di coagulazione (vedere paragrafo 4.4)		Comune
	Sanguinamento intracranico, sangue nelle urine		Non comune
	Grave sanguinamento come emorragia cerebrale, particolarmente in pazienti con ipertensione non compensata e/o trattamento concomitante con anticoagulanti, che in casi singoli può mettere a rischio la vita		Rara
	Trombocitopenia	Rara	
	Emolisi ed anemia emolitica in pazienti con grave deficit di glucosio-6-fosfato- deidrogenasi		Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità della cute, tratto respiratorio, tratto gastrointestinale e del sistema cardiovascolare, specialmente in pazienti con asma. I possibili sintomi sono: ipotensione, attacchi di respiro corto, rinite, congestione nasale, shock anafilattico o edema di Quincke	-	Rara
	Reazioni di ipersensibilità incluso angioedema	Rara	-
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia	-	Molto rara
	Ridotta escrezione di acido urico che porta ad attacchi di gotta in pazienti suscettibili		Molto rara
Patologie endocrine	Diabete mellito ¹	Comune	-
Disturbi psichiatrici	Depressione	Non nota	-
	Confusione mentale	-	Rara
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, cefalea	Comune	Rara
	Alterazione dell'udito		Rara
	Polineuropatia, perdita della memoria	Molto rara	-

	Neuropatia periferica Disordini del sonno (insonnia, incubi) Miastenia gravis	Non nota	
Patologie dell'occhio	Miastenia oculare	Non nota	-
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	-	Rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse, dispnea	Non nota	-
Patologie gastrointestinali	Brucciore di stomaco	-	Comune
	Vomito		Comune
	Dolore addominale	Comune	Comune
	Nausea	Comune	Comune
	Perdita di sangue minore dal tratto gastrointestinale (micro-sanguinamento)		Comune
	Stipsi	Comune	-
	Pancreatite	Rara	-
	Diarrea	Non nota	Comune
	Ulcera gastrointestinale, che in casi molto rari può portare a perforazione		Non comune
	Sanguinamento gastrointestinale. Deficienza di ferro, anemia dovuta a perdita di sangue occulto dal tratto gastrointestinale può comparire dopo uso a lungo termine di acido salicilico 100 mg		Non comune
Inflammatione gastrointestinale		Non comune	
Patologie epatobiliari	Epatite	Molto rara	-
	Ittero	Molto rara	-
	Aumento delle transaminasi epatiche	Rara	-
	Elevati valori di funzionalità epatica		Molto rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazioni cutanee		Non comune
	Rash cutaneo	Non comune	-
	Prurito	Non comune	-
	Orticaria	Non comune	-
	Sindrome di Stevens-Johnson	Non nota	-
	Eritema multiforme essudativo		Molto rara
Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	Non nota		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Comune	-
	Miopatia (inclusa miosite), Rabdomiolisi, sindrome tipo lupus, rottura dei muscoli	Rara	-
	Artralgia	Molto rara	-
	Miopatia necrotizzante immuno- mediata	Non nota	-
	Patologie dei tendini, a volte complicate da rottura	Non nota	-
Patologie renali e urinarie	Funzionalità renale compromessa e insufficienza renale acuta	-	Molto rara
	Ematuria	Molto rara	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Ginecomastia	Molto rara	-

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	-
	Edema	Non nota	-

¹ La frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno 2: 5,6 mmol/l, BMI>30 kg/m², trigliceridi aumentati, storia di ipertensione) per la rosuvastatina. Come con gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'incidenza di reazioni avverse da farmaco tende ad essere dose-dipendente.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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 e dall'esperienza post-marketing non è stato identificato ad oggi alcun nesso di causalità tra proteinuria e malattia renale acuta o progressiva.

È stata osservata ematuria 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 segnalati effetti a carico della muscolatura scheletrica, ad es. mialgia, miopatia (inclusa miosite) e, raramente, rhabdmiolisi 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 elevati 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 segnalati i seguenti eventi avversi:

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

La frequenza di segnalazione 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.

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

Sintomi

Rosuvastatina

Ad oggi c'è un'esperienza limitata con il sovradosaggio di rosuvastatina e 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 accuratamente monitorati. È improbabile che l'emodialisi possa essere di beneficio.

Acido acetilsalicilico

Il sovradosaggio è improbabile a causa del basso dosaggio di ASA in ROSUCETIL. Tuttavia l'intossicazione (sovradosaggio accidentale) in bambini o il sovradosaggio terapeutico negli anziani può presentarsi come segue. I seguenti sintomi sono associati con un'intossicazione moderata: capogiro, cefalea, tinnito, confusione e sintomi gastrointestinali (nausea, vomito e dolore gastrico).

Con un'intossicazione grave compaiono gravi disturbi dell'equilibrio acido-base. L'iperventilazione iniziale porta ad alcalosi respiratoria. Successivamente subentra un'acidosi respiratoria dovuta alla soppressione del centro respiratorio. In aggiunta, si verifica un'acidosi metabolica come risultato della presenza di salicilati. Dato che bambini, infanti e neonati spesso sono visitati solo in una fase avanzata di intossicazione, solitamente hanno già raggiunto la fase acidotica.

Si possono inoltre manifestare i seguenti sintomi: ipertermia e sudorazione, che portano disidratazione, irrequietezza, convulsioni, allucinazioni e ipoglicemia. La depressione del sistema nervoso può portare a coma, collasso cardiovascolare e arresto respiratorio. La dose letale di ASA è 25-30 grammi. Una concentrazione plasmatica di salicilati oltre 300 mg/l (1,67 mmol/l) suggerisce un'intossicazione.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, il trattamento con ROSUCETIL deve essere interrotto e si deve instaurare un trattamento sintomatico e di supporto.

Se è stata ingerita una dose tossica allora è necessario il ricovero in ospedale. Con intossicazione moderata può essere fatto un tentativo di indurre vomito; se questo fallisce è indicato il lavaggio gastrico. Vanno quindi somministrati carbone attivo (assorbente) e sodio solfato (lassativo).

Il valore di pH delle urine deve essere basico, per aumentare il grado di ionizzazione dell'acido salicilico e, di conseguenza, ridurre il riassorbimento tubulare. È indicata l'alcalinizzazione delle urine (250 mmol NaHCO₃ per 3 ore) mentre si monitora il pH. È fortemente raccomandato il controllo dei parametri ematochimici (valore di pH, PCO₂, bicarbonato, potassio), della funzionalità epatica e dei livelli di CK.

In caso di intossicazione grave il trattamento preferibile è l'emodialisi.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificatrici dei lipidi, combinazioni, codice ATC: C10BX05.

Rosuvastatina

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.

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

Una 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.

Acido acetilsalicilico

L'acido acetilsalicilico inibisce in maniera irreversibile l'aggregazione piastrinica. Questo effetto sulle piastrine è dovuto all'acetilazione della ciclossigenasi. Ciò inibisce in modo irreversibile la sintesi del trombossano A₂ (una prostaglandina che promuove l'aggregazione piastrinica e la vasocostrizione) nelle piastrine. Questo effetto è permanente e di solito dura per tutti gli 8 giorni di vita della piastrina.

Paradossalmente, l'acido acetilsalicilico inibisce anche la sintesi della prostaciclina (una prostaglandina che inibisce l'aggregazione piastrinica, ma con effetti vasodilatatori) nelle cellule endoteliali dei vasi sanguigni. Questo effetto è transitorio.

Non appena l'acido acetilsalicilico viene eliminato dal sangue, le cellule endoteliali nucleate sintetizzano nuovamente la prostaciclina. Di conseguenza, una singola dose bassa giornaliera di acido acetilsalicilico (< 100 mg/die) provoca l'inibizione del trombossano A₂ nelle piastrine, senza influire considerevolmente sulla sintesi della prostaciclina.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ROSUCETIL in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'indicazione autorizzata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento/distribuzione

Rosuvastatina

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

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.

Polimorfismi genetici: l'assorbimento degli inibitori della HMG-CoA reduttasi, inclusa la rosuvastatina, coinvolge le proteine di trasporto 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 viene stabilita nella pratica clinica, ma per i pazienti che risultano avere questi tipi di polimorfismi, è raccomandata una dose giornaliera più bassa di rosuvastatina.

Acido acetilsalicilico

Dopo somministrazione orale, l'acido acetilsalicilico viene assorbito rapidamente nel tratto prossimale dell'intestino tenue. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta dopo 0,5-2 ore. Tuttavia, una significativa porzione della dose è già idrolizzata nella parete intestinale durante il processo di assorbimento.

L'assorbimento dell'ASA è generalmente rapido e completo dopo somministrazione orale. Il cibo diminuisce la velocità

ma non l'entità dell'assorbimento dell'acido acetilsalicilico.

Il volume di distribuzione dell'ASA è di circa 0,20 l/kg di peso corporeo. Il primo prodotto di conversione formato dall'ASA, l'acido salicilico, efficace dal punto di vista antinfiammatorio è legato alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina, ad un livello del 90%.

L'acido salicilico diffonde lentamente nella sinovia e nel liquido sinoviale. Penetra nella placenta e passa nel latte materno.

Biotrasformazione, eliminazione

Rosuvastatina

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

La rosuvastatina viene eliminata nelle feci per circa il 90% in forma immodificata (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 plasmatica è di circa 20 ore e non aumenta con l'aumentare del dosaggio. La media geometrica della clearance plasmatica è di circa 50 litri/ora (coefficiente di variazione 21,7%). Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, la captazione epatica di rosuvastatina coinvolge il trasportatore di membrana OATP-C. Questo trasportatore è importante per l'eliminazione epatica di rosuvastatina.

Acido acetilsalicilico

L'acido acetilsalicilico principalmente convertito in acido salicilico mediante idrolisi. L'emivita dell'ASA è breve, circa 15-20 minuti.

L'acido salicilico è successivamente convertito in coniugati della glicina e dell'acido glucuronico e tracce di acido gentisico.

A dosi terapeutiche più elevate la capacità di conversione dell'acido salicilico è già superata e la farmacocinetica è non-lineare. Questo porta ad un prolungamento dell'emivita apparente di eliminazione dell'acido salicilico da poche ore a circa 24 ore.

L'escrezione avviene principalmente attraverso i reni.

Il riassorbimento tubulare dell'acido salicilico dipende dal pH. Alcalinizzando le urine la proporzione di acido salicilico immodificato nell'escrezione aumenta da circa il 10% a circa l'80%.

Linearità/non-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. La farmacocinetica di rosuvastatina nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote sembra essere simile a quella nei volontari adulti.

Etnia

Studi di farmacocinetica dimostrano un aumento di circa 2 volte dei valori mediani di AUC e Cmax di rosuvastatina 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 nei profili farmacocinetici tra i gruppi caucasici e neri.

Compromissione renale

In uno studio condotto in soggetti con diverso grado di compromissione 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 renale (clearance della creatinina <30 ml/min) si è riscontrato un aumento della concentrazione plasmatica di 3 volte e del metabolita N-desmetil di 9 volte rispetto ai volontari sani. In soggetti in emodialisi, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di rosuvastatina erano circa il 50% maggiori rispetto a quelle dei volontari sani.

Compromissione epatica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Rosuvastatina

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale carcinogenico. Test specifici per gli effetti sull'hERG non sono stati valutati. Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma 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 diverse volte superiori al livello terapeutico di esposizione.

Acido acetilsalicilico

Il profilo pre-clinico di sicurezza dell'acido acetilsalicilico è ben documentato. Negli studi sperimentali eseguiti sull'animale, i salicilati non hanno provocato danni ad organi diversi dai reni. L'acido acetilsalicilico è stato estensivamente esaminato per i possibili effetti mutagenici e carcinogenici; non è stata determinata un'evidenza rilevante di potenziali effetti mutagenici o carcinogenici.

È stato riportato che i salicilati hanno effetti teratogeni in diverse specie di animali (come malformazioni cardiache e scheletriche, gastroschisi). Sono stati descritti alterazioni degli impianti, effetti di tossicità embrio-fetale e alterata capacità di apprendimento nei nati esposti durante la gestazione.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compressa rivestita con film di rosuvastatina

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Magnesio ossido, pesante
Crospovidone (tipo A)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Sistema del film di rivestimento

Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)
Talco
Ossido di ferro giallo (E172)
Lecitina (soia)
Ossido di ferro rosso (E 172)
Gomma di xantano
Ossido di ferro nero (E 172)

Compressa di acido acetilsalicilico

Cellulosa microcristallina
Amido di mais
Silice colloidale anidra
Acido stearico

Rivestimento della capsula

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Indigotina (E132)
Ossido di ferro giallo (E172)

Inchiostro nero:

Gommalacca
Glicole propilenico
Soluzione forte di ammoniaca
Ossido di ferro nero (E172)
Potassio idrossido.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PA/AL/PVC/AL da 28 capsule, in astucci di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l.
Via Turati, 40
20121 Milano
Italia

8 NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

048023016 "5 mg/100 mg capsule rigide" 28 capsule in blister PA/AL/PVC/AL
048023028 "10 mg/100 mg capsule rigide" 28 capsule in blister PA/AL/PVC/AL
048023030 "20 mg/100 mg capsule rigide" 28 capsule in blister PA/AL/PVC/AL

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25 gennaio 2023

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2024