



EXORTA
rosuvastatina

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EXORTA 5 mg compresse rivestite con film. EXORTA 10 mg compresse rivestite con film. EXORTA 20 mg compresse rivestite con film. EXORTA 40 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 mg: Ogni compressa contiene 5 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina calcio). Ogni compressa contiene 29,750 mg di lattosio monoidrato. 10 mg: Ogni compressa contiene 10 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina calcio). Ogni compressa contiene 59,500 mg di lattosio monoidrato. 20 mg: Ogni compressa contiene 20 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina calcio). Ogni compressa contiene 119,000 mg di lattosio monoidrato. 40 mg: Ogni compressa contiene 40 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina calcio). Ogni compressa contiene 238,000 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

5 mg: Compresse rivestite con film. Compresse gialle, rotonde, biconvesse, rivestite con film con impresso "CL" su un lato e "86" sull'altro lato (dimensione approssimativa; 5,1 mm). 10 mg: Compresse rivestite con film. Compresse rosa, rotonde, biconvesse, rivestite con film con impresso "CL87" su un lato e lisce sull'altro lato (dimensione approssimativa; 6,1 mm). 20 mg: Compresse rivestite con film. Compresse rosa, rotonde, biconvesse, rivestite con film con impresso "CL888" su un lato e lisce sull'altro lato (dimensione approssimativa; 8,1 mm). 40 mg: Compresse rivestite con film. Compresse rosa, ovali, biconvesse, rivestite con film con impresso "CL89" su un lato e lisce sull'altro lato (dimensione approssimativa; 13,6x7,6 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche **Trattamento dell'ipercolesterolemia** Adulti, adolescenti e bambini di 6 anni di età e più grandi con ipercolesterolemia primaria (tipo IIa, inclusa l'ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote) o dislipidemia mista (tipo IIb) in aggiunta alla dieta quando la risposta a quest'ultima e ad altri trattamenti non farmacologici (es. esercizio fisico, riduzione ponderale) risulta essere inadeguata. Ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote, in aggiunta alla dieta e ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio LDL aferesi) o quando tali trattamenti non risultano appropriati. **Prevenzione degli eventi cardiovascolari** Prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti ritenuti ad alto rischio di insorgenza di un primo evento cardiovascolare (vedere paragrafo 5.1), come terapia aggiuntiva alla correzione di altri fattori di rischio. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Prima di iniziare il trattamento, il paziente deve essere sottoposto ad una dieta ipolipidica standard, che deve essere mantenuta anche durante il trattamento. La dose deve essere scelta tenendo conto degli obiettivi della terapia e della risposta del paziente, utilizzando le linee guida terapeutiche attualmente in uso. EXORTA compresse rivestite con film può essere somministrato in qualsiasi momento della giornata, con o senza cibo. **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 (vedere sotto). Se necessario, un aggiustamento al dosaggio superiore può essere effettuato dopo 4 settimane (vedere paragrafo 5.1). Alla luce dell'aumento delle segnalazioni di reazioni avverse con la dose da 40 mg rispetto alle dosi più basse (vedere paragrafo 4.8), la titolazione finale al dosaggio massimo di 40 mg deve essere considerata 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 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 eseguito esclusivamente da uno specialista. **Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni di età (studio di Tanner <II-V)** Nei bambini e negli adolescenti affetti da ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote la dose iniziale abituale è di 5 mg al giorno. • Nei bambini

da 6 a 9 anni di età 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 da 10 a 17 anni di età 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. L'aggiustamento del dosaggio deve essere effettuato 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. L'esperienza nei bambini con ipercolesterolemia familiare omozigote è limitata ad un piccolo numero di bambini di età compresa tra 8 e 17 anni. Le compresse da 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 EXORTA compresse rivestite con film non è raccomandato 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 lieve o moderato. Nei pazienti con danno renale moderato (clearance della creatinina <60 ml/min) la dose iniziale raccomandata è di 5 mg. La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti con danno renale moderato. L'uso di EXORTA compresse rivestite con film 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** In soggetti con punteggio Child-Pugh pari o inferiore a 7 non è stata osservata un'umentata esposizione sistemica alla rosuvastatina, riscontrata invece nei soggetti con punteggio Child-Pugh di 8 e 9 (vedere paragrafo 5.2). In questi pazienti deve essere considerata una valutazione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4). Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child-Pugh superiore a 9. EXORTA compresse rivestite con film è controindicato nei pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3). **Etnia** Un'umentata esposizione sistemica è stata osservata nei soggetti asiatici (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). Nei pazienti di origine asiatica la dose iniziale raccomandata 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 quei pazienti che hanno questi specifici tipi di polimorfismi, è raccomandata una dose giornaliera più bassa di EXORTA compresse rivestite con film. **Dosaggio nei pazienti con fattori predisponenti alla miopia** La dose iniziale raccomandata per i pazienti con fattori predisponenti alla miopia è di 5 mg (vedere paragrafo 4.4). 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 miopia (inclusa la rhabdomiolisi) aumenta quando EXORTA compresse rivestite con film viene somministrato 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 EXORTA compresse rivestite con film è inevitabile, il beneficio e il rischio del trattamento concomitante e gli adeguamenti del dosaggio di rosuvastatina devono essere considerati con attenzione (vedere paragrafo 4.5). **4.3 Controindicazioni** EXORTA compresse rivestite con film è controindicato: - in pazienti con ipersensibilità alla rosuvastatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti; - in pazienti con malattia epatica in fase attiva, inclusi inspiegabili, persistenti aumenti dei livelli delle transaminasi sieriche e qualsiasi aumento delle transaminasi sieriche oltre 3 volte il limite superiore di normalità (ULN); - in pazienti con danno renale grave (clearance

della creatinina <30 ml/min); - in pazienti con miopatia; - in pazienti trattati contemporaneamente con ciclosporina; - durante la gravidanza e l'allattamento e nelle donne in età fertile che non usano idonee misure contraccettive. La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti con fattori predisponenti alla miopatia/rabdomiolisi. Questi fattori includono: - danno renale moderato (clearance della creatinina <60 ml/min); - ipotiroidismo; - storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie; - storia pregressa di tossicità muscolare con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi o fibrati; - abuso di alcool; - 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 EXORTA compresse rivestite con film, 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 EXORTA compresse rivestite con film, 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 postmarketing, la frequenza di rabdomiolisi associata a EXORTA compresse rivestite con film è più elevata con la dose da 40 mg. Dosaggio della creatinina Il dosaggio della creatinina (CK) non deve essere misurato 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 (>5xULN), deve essere effettuato un test di conferma entro 5-7 giorni. Se tale test conferma un valore basale di CK>5xULN, il trattamento non deve essere iniziato. Prima del trattamento Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, EXORTA compresse rivestite con film deve essere prescritto 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 alcool; • età >70 anni; • casi in cui si può verificare un aumento dei livelli plasmatici del farmaco (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 (>5xULN), 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 (>5xULN), o se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani (anche se i livelli di CK sono ≤5xULN). La ripresa della terapia con EXORTA compresse rivestite con film 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 rosuvastatina. L'IMNM è clinicamente caratterizzata da debolezza muscolare prossimale e da creatinina sierica elevata, che persistono nonostante la sospensione del trattamento con statine. La somministrazione contemporanea di EXORTA compresse rivestite con film ed altri farmaci 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 nicotinic, 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 EXORTA compresse rivestite con film e gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio, in termini di ulteriori modifiche dei livelli lipidici, ottenibile con l'uso combinato di EXORTA compresse rivestite con film con fibrati o niacina deve essere attentamente valutato in relazione ai potenziali rischi che tali combinazioni comportano. L'uso concomitante della dose da 40 mg con fibrati è controindicato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Rosuvastatina non deve essere somministrato in concomitanza con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti nei quali l'uso di acido fusidico è considerato essenziale, il trattamento con la

statina deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con l'acido fusidico. Sono stati segnalati casi di rabdomiolisi (inclusi alcuni casi fatali) in pazienti trattati con acido fusidico e statine in associazione (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere avvertiti di cercare immediatamente assistenza medica se manifestano sintomi di debolezza, dolore o dolorabilità muscolare. La terapia con la statina deve essere reintrodotta 7 giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali, in cui è necessaria la somministrazione prolungata con acido fusidico, ad es. per il trattamento di gravi infezioni, la necessità della somministrazione concomitante di EXORTA compresse rivestite con film e acido fusidico deve essere considerata solo su base individuale e sotto stretta supervisione del medico. Effetti a carico del fegato Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, EXORTA compresse rivestite con film deve essere usato con cautela nei pazienti che consumano eccessive quantità di alcool 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 dall'inizio del trattamento. Se il livello delle transaminasi sieriche è di oltre 3 volte il limite superiore di normalità, il trattamento con EXORTA compresse rivestite con film deve essere interrotto o la dose deve essere ridotta. Nell'uso 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 EXORTA compresse rivestite con film. Etnia Gli studi di farmacocinetica dimostrano un aumento dell'esposizione nei soggetti asiatici confrontati con i caucasici (vedere paragrafo 4.2, paragrafo 4.3 e paragrafo 5.2). Inibitori delle proteasi È stato osservato un aumento dell'esposizione sistemica a 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 EXORTA compresse rivestite con film 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 EXORTA compresse rivestite con film o se ne aumenta il dosaggio nei pazienti trattati con inibitori delle proteasi. L'uso concomitante con inibitori delle proteasi non è raccomandato a meno che la dose di EXORTA compresse rivestite con film non sia adeguata (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Intolleranza al lattosio I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. 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 da 5,6 a 6,9 mmol/L, BMI >30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali. Nello studio JUPITER, la frequenza complessiva riportata di diabete mellito è stata 2,8% nel gruppo trattato con rosuvastatina e 2,3% nel gruppo con placebo, soprattutto nei pazienti con glicemia a digiuno da 5,6 a 6,9 mmol/L. Popolazione pediatrica La valutazione della crescita lineare (altezza), del peso, dell'indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) 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, sull'indice di massa corporea 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 creatinina (CK) >10 volte il limite superiore di normalità 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).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione Effetto della co-somministrazione di medicinali su rosuvastatina Inibitori dei trasportatori proteici: 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 EXORTA compresse rivestite con film 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 EXORTA compresse rivestite con film e ciclosporina i valori di AUC di rosuvastatina sono stati, in media, 7 volte superiori a quelli

osservati nei volontari sani (vedere Tabella 1). EXORTA compresse rivestite con film 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 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 C_{max} di rosuvastatina allo steady-state. L'uso concomitante di EXORTA compresse rivestite con film e alcune combinazioni di inibitori delle proteasi può essere preso in considerazione dopo un'attenta valutazione degli aggiustamenti della dose di EXORTA compresse rivestite con film sulla base dell'aumento previsto dell'esposizione a rosuvastatina (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5 Tabella 1). **Gemfibrozil e altri prodotti ipolipemizzanti:** l'uso concomitante di EXORTA compresse rivestite con film 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 riduttasi, probabilmente perché possono dare miopatia anche quando vengono somministrati da soli. L'uso concomitante della dose da 40 mg con un fibrato 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 EXORTA compresse rivestite con film 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 EXORTA compresse rivestite con film ed ezetimibe, non può essere esclusa (vedere paragrafo 4.4). **Antiacidi:** la somministrazione contemporanea di EXORTA compresse rivestite con film 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 EXORTA compresse rivestite con film. La rilevanza clinica di tale interazione non è stata studiata. **Eritromicina:** l'uso concomitante di EXORTA compresse rivestite con film e di eritromicina ha causato una diminuzione dell'AUC di rosuvastatina del 20% e una diminuzione della C_{max} 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). **Interazioni che richiedono aggiustamenti della dose di rosuvastatina (vedere anche Tabella 1):** Quando è necessario somministrare contemporaneamente EXORTA compresse rivestite con film con altri medicinali noti per aumentare l'esposizione a rosuvastatina, le dosi di EXORTA compresse rivestite con film devono essere adattate. Iniziare con una dose giornaliera di rosuvastatina da 5 mg se il previsto aumento dell'esposizione (AUC) è approssimativamente di 2 volte o superiore. La dose massima giornaliera di EXORTA compresse rivestite con film 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 EXORTA compresse rivestite con film con gemfibrozil (aumento di 1,9 volte), e una dose da 10 mg di EXORTA compresse rivestite con film con l'associazione 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 ↑

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 50 mg una volta al giorno, 11 giorni	10 mg, dose singola	2,3 - volte ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una volta al giorno, 7 giorni	5 mg una volta al giorno, 7 giorni	2,2 - volte ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 giorni	20 mg OD, 7 giorni	2,1 - volte ↑
Clopidogrel 300 mg dose da 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 EXORTA compresse rivestite con film, 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 riduttasi, l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di EXORTA compresse rivestite con film in pazienti sottoposti a terapia concomitante con antagonisti della vitamina K (ad esempio warfarina o altri anticoagulanti cumarini) può provocare un aumento dei valori di INR (International Normalized Ratio). La sospensione del trattamento o una riduzione del dosaggio di EXORTA compresse rivestite con film può comportare una diminuzione dell'INR. In queste situazioni, è opportuno effettuare un monitoraggio appropriato dell'INR. **Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva (TOS):** l'uso contemporaneo di EXORTA compresse rivestite con film e di contraccettivi orali ha causato un aumento delle concentrazioni plasmatiche (AUC) di etinil estradiolo e di norgestrel rispettivamente del 26% e 34%. Tale aumento dei livelli plasmatici deve essere tenuto in considerazione nella scelta delle dosi di contraccettivo orale. Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti che assumono contemporaneamente EXORTA compresse rivestite con film 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 farmaci: Digossina:** sulla base di dati ottenuti da studi specifici di interazione, non sono attese interazioni clinicamente rilevanti con digossina. **Acido fusidico:** il rischio di miopatia inclusa rhabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica e statine. Il meccanismo di questa interazione (farmodinamico o farmacocinetico, o entrambi) è ancora sconosciuto. Sono stati segnalati casi di rhabdomiolisi (inclusi alcuni casi fatali) in pazienti in trattamento con l'associazione. Se il trattamento con acido fusidico per via sistemica è necessario, il trattamento con rosuvastatina deve essere interrotto 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** EXORTA compresse rivestite con film è controindicato 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 questo prodotto 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 sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari per EXORTA compresse rivestite con film. Tuttavia, considerate le sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che EXORTA compresse rivestite con film 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 EXORTA compresse rivestite con film sono generalmente lievi e transitorie. Durante gli studi clinici controllati, meno del 4% dei pazienti trattati con EXORTA compresse rivestite con film 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 elencate sotto 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 MedDRA: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

nale 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 ($> 5 \times \text{ULN}$), 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 questo era 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 creatinina > 10 volte il limite superiore di normalità 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>. **4.9 Sovradosaggio** Non è disponibile un trattamento

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
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia		Miopatia (compresa miosite) Rabdomiolisi	Artralgia	Patologie dei tendini, a volte complicate da rottura Miopatia necrotizzante immunomediata
Patologie renali e urinarie				Ematuria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Ginecomastia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia				Edema

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

Come con gli altri inibitori 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 EXORTA compresse rivestite con film 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 EXORTA compresse rivestite con film 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 EXORTA compresse rivestite con film, 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 re-

specifico in caso di sovradosaggio. In tale evenienza, si deve instaurare un trattamento sintomatico e necessarie misure di supporto. La funzionalità epatica e i livelli di CK devono essere monitorati. Lemodialisi non è ritenuta essere di utilità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della HMG-CoA reduttasi. Codice ATC: C10A A07. **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** EXORTA compresse rivestite con film 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). EXORTA compresse rivestite con film inoltre diminuisce i rapporti di LDL-C/HDL-C, colesterolo totale/HDL-C, colesterolo non HDL/HDL-C e ApoB/ApoA-1.

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

La risposta terapeutica 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** EXORTA compresse rivestite con film è efficace negli adulti affetti da ipercolesterolemia, con e senza ipertrigliceridemia, indifferentemente 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, EXORTA compresse rivestite con film si è dimostrato efficace nel trattamento della maggior parte dei pazienti affetti da ipercolesterolemia di tipo IIa e IIb (concentrazione basale media di LDL-C pari a circa 4,8 mmol/l), in accordo con quanto stabilito dalle linee guida dell'European Atherosclerosis Society (EAS; 1998); circa l'80% dei pazienti trattati con 10 mg ha raggiunto gli obiettivi di LDL-C indicati in tali linee guida (<3 mmol/l). In un ampio studio condotto su 435 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote, è stata somministrata una dose di EXORTA compresse rivestite con film da 20 fino a 80 mg secondo un disegno di titolazione forzata della dose. Tutte le dosi hanno dimostrato avere un effetto benefico sui parametri lipidici e di facilitare il raggiungimento degli obiettivi fissati dalle linee guida. Dopo aumento della dose fino a dosi giornaliere di 40 mg (12 settimane di terapia), il livello di LDL-C veniva ridotto del 53%. Il 33% dei pazienti ha raggiunto gli obiettivi riportati nelle linee guida EAS per i livelli di LDL-C (<3 mmol/l). In uno studio in aperto con titolazione forzata della dose, è stata valutata la risposta al trattamento con EXORTA compresse rivestite con film 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, EXORTA compresse rivestite con film 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 (intervallo di confidenza 95% -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 EXORTA compresse rivestite con film 40 mg. La dose da 40 mg deve essere prescritta unicamente a pazienti con ipercolesterolemia grave ad alto rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 4.2). Nello studio "Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin" (JUPITER), 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 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/anno. 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). 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. **Metabolismo:** 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

reduzzasi 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 di eliminazione plasmatica 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 reduzzasi, 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 è risultata simile o inferiore a quella dei pazienti adulti con dislipidemia (vedere "Popolazione pediatrica" sotto). **Etnia:** Studi di farmacocinetica dimostrano un aumento di circa 2 volte dei valori medi di AUC e C_{max} 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 medi di AUC e C_{max} . 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 steady-state 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 o inferiore a 7. Tuttavia in due soggetti con punteggio Child-Pugh di 8 e 9 è stato riscontrato un aumento dell'esposizione sistemica di almeno 2 volte rispetto ai soggetti con punteggi Child-Pugh più bassi. Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child-Pugh superiore a 9. **Polimorfismi genetici:** L'assorbimento epatico degli inibitori della HMG-CoA reduzzasi, 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 EXORTA. **Popolazione pediatrica:** Due studi farmacocinetici con rosuvastatina (sommministrata in compresse) in pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare eterozigote di età fra 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 sicurezza farmacologica, genotossicità, potenziale carcinogenico. Test specifici per gli effetti sull'hERG non sono stati valutati. Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma viste negli animali a livelli di esposizione simili a quelli clinici, sono state le seguenti: in studi di tossicità a dosi ripetute 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, Lattosio monoidrato, Calcio fosfato dibasico anidro, Ipromellosa 2910, Crospovidone, Magnesio stearato (E572). **Rivestimento della compressa** Ipromellosa 2910, Titanio diossido (E171), Triacetina, Ossido di ferro rosso (E172) [per le compresse da 10 mg, 20 mg e 40 mg], Ossido di ferro giallo (E172) [per le compresse da 5 mg]. **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** Periodo di validità: 3 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** **Confezioni in blister formati a freddo:** la confezione in blister è costituita da un laminato formato a freddo in 25µ OPA/45µ Foglio d'alluminio/60µ PVC e un foglio d'alluminio semplice 30µ/6-8 gsm HSL come materiale di copertura. Confezioni: 7, 28, 30, 90, 100 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **Confezione in contenitore:**

la confezione nel contenitore è costituita da un contenitore in HDPE rotondo, bianco, con chiusura a prova di bambino con un disco di rivestimento di carta con un sacchetto in gel di silice. Confezioni: 7, 28, 30, 90, 100 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A. - Milanofiori - Strada 6 - Edificio L - Rozzano, Milano.

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

EXORTA 5 mg compresse rivestite con film - 7 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL - AIC n. 044631214. EXORTA 5 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL - AIC n. 044631226. EXORTA 5 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL - AIC n. 044631238. EXORTA 5 mg compresse rivestite con film - 90 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL - AIC n. 044631240. EXORTA 5 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL - AIC n. 044631253. EXORTA 5 mg compresse rivestite con film - 7 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 044631012. EXORTA 5 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 044631024. EXORTA 5 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 044631036. EXORTA 5 mg compresse rivestite con film - 90 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 044631048. EXORTA 5 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 044631051. EXORTA 10 mg compresse rivestite con film - 7 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL - AIC n. 044631265. EXORTA 10 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL - AIC n. 044631277. EXORTA 10 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL - AIC n. 044631289. EXORTA 10 mg compresse rivestite con film - 90 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL - AIC n. 044631291. EXORTA 10 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL - AIC n. 044631303. EXORTA 10 mg compresse rivestite con film - 7 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 044631063. EXORTA 10 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 044631075. EXORTA 10 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 044631087. EXORTA 10 mg compresse rivestite con film - 90 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 044631099. EXORTA 10 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 044631101. EXORTA 20 mg compresse rivestite con film - 7 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL - AIC n. 044631315. EXORTA 20 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL - AIC n. 044631327. EXORTA 20 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL - AIC n. 044631339. EXORTA 20 mg compresse rivestite con film - 90 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL - AIC n. 044631341. EXORTA 20 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL - AIC n. 044631354. EXORTA 20 mg compresse rivestite con film - 7 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 044631113. EXORTA 20 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 044631125. EXORTA 20 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 044631137. EXORTA 20 mg compresse rivestite con film - 90 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 044631149. EXORTA 20 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 044631152. EXORTA 40 mg compresse rivestite con film - 7 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL - AIC n. 044631366. EXORTA 40 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL - AIC n. 044631378. EXORTA 40 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL - AIC n. 044631380. EXORTA 40 mg compresse rivestite con film - 90 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL - AIC n. 044631392. EXORTA 40 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in blister OPA/AL/PVC-AL - AIC n. 044631404. EXORTA 40 mg compresse rivestite con film - 7 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 044631164. EXORTA 40 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 044631176. EXORTA 40 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 044631188. EXORTA 40 mg compresse rivestite con film - 90 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 044631190. EXORTA 40 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 044631202.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 16/10/2018.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2018.

EXORTA 5 mg 28 cpr filmate Prezzo SSN € 5,35*
EXORTA 10 mg 28 cpr filmate Prezzo SSN € 6,50*
EXORTA 20 mg 28 cpr filmate Prezzo SSN € 9,83*
EXORTA 40 mg 28 cpr filmate Prezzo SSN € 10,23*
Classe A - Nota 13 - Ricetta Ripetibile

*Prezzo comprensivo delle riduzioni temporanee di cui alle determinazioni AIFA 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006.