

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEL MEDICINALE, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEL
DOSAGGIO, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELLE
AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Richiedente/Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 Postfach 153, A-1037 Vienna Austria	Crestor	5 mg	Compressa film rivestita	uso orale
Belgio	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruxelles, Belgio	Crestor	5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Danimarca	AstraZeneca A/Sroskildevej 22 DK-2620 Albertslund Danimarca	Crestor	5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finlandia	Crestor	5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Francia	AstraZeneca France Place Renault F-92844 Rueil Malmaison Cedex France	Crestor	5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Grecia	AstraZeneca S.A. 4, Theotokopoulou & Astronafton str GR-151 25 Maroussi Atene	Crestor	5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Richiedente/Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Grecia				
Islanda	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Danimarca	Crestor	5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Irlanda	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Regno Unito	Crestor	5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Italia	AstraZeneca Netherlands P.O. Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Paesi Bassi	Crestor	5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Lussemburgo	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruxelles Belgio	Crestor	5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Paesi Bassi	AstraZeneca Netherlands P.O. Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Paesi Bassi	Crestor	5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Portogallo	AstraZeneca – Produtos	Crestor	5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Richiedente/Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Farmacéuticos, Lda Rua Humberto Madeira 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portogallo				
Svezia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Södertälje Svezia	Crestor	5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Regno Unito	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Regno Unito	Crestor	5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO
DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI CRESTOR 5 mg (vedi allegato I)

Rosuvastatina (Crestor) 10 mg è attualmente autorizzata nella maggior parte degli Stati membri come dose iniziale e di mantenimento, con un rapporto rischio/beneficio accettabile. Le informazioni aggiornate provenienti dagli studi clinici e i più recenti dati relativi al periodo successivo all'immissione in commercio non danno motivi per modificare questa valutazione o per raccomandare modifiche specifiche alle informazioni necessarie per la prescrizione per questa dose.

La diversa efficacia di rosuvastatina 5 mg e 10 mg nel ridurre i parametri lipidici è quella prodotta da una statina, ossia il raddoppio della dose da 5 mg a 10 mg (sia come dose iniziale o attraverso un progressivo aumento della dose stessa) produce un aumento medio della riduzione del livello di colesterolo LDL del 6%, vale a dire dal 41% al 47% in media. La valutazione dell'importanza di tale aumento è complessa e deve tener conto del corpus di informazioni provenienti dagli studi sugli esiti per questa classe di farmaci. Ciò si riflette nelle linee guida terapeutiche messe a disposizione dalle associazioni scientifiche. I dati disponibili non consentono di trarre conclusioni sul livello soglia generale oltre il quale una ulteriore riduzione del colesterolo LDL risulterebbe inutile. Il CHMP ha già riconosciuto, per altri prodotti di questa classe, la potenziale importanza della necessità di ridurre il livello di colesterolo LDL >45%, e di tener conto di tale necessità in una scelta personalizzata della dose iniziale.

L'esperienza generale con rosuvastatina 5 mg è più limitata rispetto a rosuvastatina 10 mg, ma le informazioni provenienti dagli studi clinici e i dati relativi al periodo successivo all'immissione in commercio non confermano il beneficio di sicurezza della dose di 5 mg a livello di gruppo rispetto alla dose di 10 mg. Per la rosuvastatina, rispetto ad altre statine, non esistono dati a sostegno di un più stretto rapporto di dipendenza dalla dose per le reazioni avverse (miopatia, epatotossicità). Non si ritiene necessario chiedere un rapporto genericamente più alto tra la dose iniziale e la dose massima di rosuvastatina (20 mg nel trattamento della popolazione generale, 40 mg in pazienti selezionati) come è stato chiesto per altre statine valutate dal CHMP (simvastatina, pravastatina). Piuttosto, la scelta della dose di partenza dovrebbe tener conto dei potenziali problemi di sicurezza nei singoli pazienti in base, per esempio, alla sensibilità alle reazioni avverse e a considerazioni di tipo farmacocinetico.

In conclusione, il rapporto rischio/beneficio è favorevole per Crestor 5 o Crestor 10 mg come dosi iniziali alternative. La scelta della dose iniziale nel singolo paziente deve tener conto degli aspetti relativi all'efficacia e alla sicurezza, come specificato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Sulla base delle acquisizioni secondo cui:

- ⇒ Crestor 10 mg al dì determina una riduzione del livello di colesterolo LDL maggiore rispetto a Crestor 5 mg;
- ⇒ non emerge, dai dati relativi al periodo successivo all'immissione in commercio o provenienti dagli studi clinici, una sostanziale differenza in termini di sicurezza o tollerabilità tra rosuvastatina 5 mg e 10 mg.

La conclusione è che il rapporto rischio/beneficio è favorevole per Crestor 5 o Crestor 10 mg come dosi iniziali alternative. La scelta della dose iniziale nel singolo paziente deve tener conto degli aspetti relativi all'efficacia e alla sicurezza, come specificato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Crestor 5 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film, di forma rotonda, di colore giallo, marcata con “ZD4522” e “5” su un lato e liscia sull’altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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.

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.

La dose iniziale raccomandata è di 5 o 10 mg una volta al giorno per via orale, sia per i pazienti non precedentemente trattati con statine, sia per quelli precedentemente trattati con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. La scelta della dose iniziale deve tenere in considerazione il livello individuale di colesterolo e il rischio cardiovascolare futuro, così come il rischio di potenziali reazioni avverse (vedi sotto). Se necessario, un aggiustamento al dosaggio superiore può essere effettuato dopo 4 settimane (vedere paragrafo 5.1 Proprietà farmacodinamiche).

Alla luce dell’aumento delle segnalazioni di reazioni avverse con la dose da 40 mg rispetto alle dosi più basse (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati), il passaggio al dosaggio massimo di 40 mg deve essere considerato solo in pazienti con ipercolesterolemia grave ad alto rischio cardiovascolare (in particolare quelli con ipercolesterolemia familiare) che con la dose di 20 mg non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici stabiliti e sui quali si effettueranno periodici controlli di monitoraggio (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d’impiego). Si raccomanda la supervisione di uno specialista in caso di somministrazione della dose da 40 mg.

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

Uso nei bambini

L’efficacia e la sicurezza nei bambini non sono ancora state stabilite. L’esperienza nella popolazione pediatrica è limitata a un numero ridotto di bambini (di età pari o superiore a 8 anni) affetti da

ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote. Per tale motivo Crestor non è al momento raccomandato per l'uso pediatrico.

Uso nei pazienti anziani

Nei pazienti con età superiore ai 70 anni, la dose iniziale raccomandata è di 5 mg (vedere paragrafo 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso).

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 compromissione della funzionalità renale lieve o moderata.

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata (clearance della creatinina <60 ml/min) la dose iniziale raccomandata è di 5 mg. La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti con compromissione renale moderata.

L'uso di Crestor in pazienti con insufficienza renale grave è controindicato a tutte le dosi (vedere paragrafi 4.3 Controindicazioni e 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Dosaggio in pazienti con compromissione della funzionalità epatica

In soggetti con punteggio Child-Pugh ≤ 7 non è stata osservata un'aumentata esposizione sistemica alla rosuvastatina, riscontrata invece nei soggetti con punteggio Child-Pugh di 8 e 9 (vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche). In questi pazienti deve essere considerata una valutazione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego). Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child-Pugh > 9 . Crestor è controindicato nei pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Razza

Un'aumentata esposizione sistemica è stata osservata nei soggetti giapponesi e cinesi (vedere paragrafi 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego e 5.2 Proprietà farmacocinetiche). In questi pazienti la dose iniziale raccomandata è di 5 mg.

La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti giapponesi e cinesi (vedere paragrafi 4.3 Controindicazioni e 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Posologia nei pazienti con fattori predisponenti alla miopatia

La dose iniziale raccomandata per i pazienti con fattori predisponenti alla miopatia è di 5 mg (vedere paragrafo 4.4 Speciali avvertenze e speciali precauzioni per l'uso)

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

4.3 Controindicazioni

Crestor è controindicato:

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

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

Questi fattori includono:

- - insufficienza renale moderata (clearance della creatinina <60 ml/min)
- - ipotiroidismo
- - storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie
- storia pregressa di tossicità muscolare con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi o fibrati

- - abuso di alcool
- condizioni che possono determinare un aumento dei livelli plasmatici del farmaco
- pazienti giapponesi e cinesi
- uso concomitante di fibrati

(vedere paragrafi 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego, 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione e 5.2 Proprietà farmacocinetiche)

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Effetti a carico del rene

In pazienti trattati con alte dosi di Crestor, in particolare con 40 mg, è stata osservata proteinuria, per lo più di origine tubulare, rilevata con un test a strisce reattive per le analisi delle urine. Questo fenomeno nella maggior parte dei casi è stato transitorio e intermittente e non è risultato predittivo di danno renale acuto o progressivo (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). 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 Crestor, a tutte le dosi ed in particolare alle dosi superiori a 20 mg, sono stati riportati effetti a carico della muscolatura scheletrica, es. mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiolisi.

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 momento della determinazione basale (oltre 5 volte il limite superiore di normalità), deve essere effettuato un test di conferma entro 5-7 giorni: se tale test conferma un valore basale di CK superiore a 5 volte il limite superiore di normalità, il trattamento non deve essere iniziato.

Prima del trattamento

Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, Crestor deve essere prescritto con cautela in pazienti con fattori predisponenti alla miopatia/rabdomiolisi. Tali fattori includono:

- insufficienza 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 superiore a 70 anni
- casi in cui si può verificare un aumento dei livelli plasmatici (vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche)
- uso concomitante di fibrati.

In questi pazienti la terapia con gli inibitori della HMG-CoA reduttasi va somministrata sotto controllo medico e dopo valutazione del rapporto rischio-beneficio. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al momento della determinazione basale (oltre 5 volte il limite superiore di normalità), il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento

Si deve chiedere ai pazienti di comunicare immediatamente la comparsa di dolore muscolare, debolezza o crampi inspiegabili, in particolar modo se associati a malessere o febbre: in questi pazienti devono essere misurati i livelli di CK. Il trattamento deve essere interrotto in caso di aumenti rilevanti di CK (oltre 5 volte il limite superiore di normalità), o se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi

quotidiani (anche se i livelli di CK sono inferiori o uguali a 5 volte il limite superiore di normalità). La ripresa della terapia con Crestor 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.

In pazienti asintomatici non è richiesto il monitoraggio di routine dei livelli di CK.

La somministrazione contemporanea di Crestor ed altri farmaci a 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 concomitantemente ad alcuni inibitori della HMG-CoA reduttasi; pertanto, la combinazione di Crestor e gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio, in termini di ulteriori modifiche dei livelli lipidici, ottenibile con l'uso combinato di Crestor 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 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione e 4.8 Effetti indesiderati).

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

Effetti a carico del fegato

Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, Crestor 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 deve essere interrotto o la dose deve essere ridotta.

Nei pazienti con ipercolesterolemia secondaria a ipotiroidismo o a sindrome nefrosica, la terapia con Crestor va iniziata solo dopo la correzione di queste patologie.

Razza

Gli studi di farmacocinetica dimostrano un aumento dell'esposizione nei soggetti giapponesi e cinesi confrontati con i caucasici (vedere paragrafi 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Ciclosporina: durante il trattamento concomitante con Crestor e ciclosporina i valori di AUC di rosuvastatina erano, in media, 7 volte superiori a quelli osservati nei volontari sani (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

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

Antagonisti della vitamina K: come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di Crestor in pazienti sottoposti a terapia concomitante con antagonisti della vitamina K (ad esempio warfarina) può provocare un aumento dei valori di INR (International Normalized Ratio). La sospensione del trattamento o una riduzione del dosaggio di

Crestor può comportare una diminuzione dell'INR. In queste situazioni, è opportuno effettuare un monitoraggio appropriato dell'INR.

Gemfibrozil e altri prodotti ipolipemizzanti: l'uso concomitante di Crestor e gemfibrozil ha provocato un aumento di 2 volte della C_{max} e AUC di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).

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 superiore a 1g/die) di niacina (acido nicotinico) aumentano il rischio di miopatia quando somministrati in concomitanza con inibitori della HMG-CoA reduttasi, probabilmente perché possono dare miopatia anche quando vengono somministrati da soli. L'uso concomitante della dose da 40 mg con fibrati è controindicato (vedere paragrafi 4.3 Controindicazioni e 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni d'impiego). Anche questi pazienti devono iniziare la terapia con la dose da 5 mg.

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

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

Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva: l'uso contemporaneo di Crestor 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 Crestor e farmaci per la terapia ormonale sostitutiva e pertanto un effetto simile non può essere escluso. Tuttavia, negli studi clinici tale combinazione è stata ampiamente usata nelle donne ed è risultata ben tollerata.

Altri farmaci: sulla base di dati ottenuti da studi specifici di interazione, non sono attese interazioni clinicamente rilevanti con digossina.

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. Non si sono riscontrate interazioni clinicamente rilevanti tra rosuvastatina e fluconazolo (un inibitore di CYP2C9 e CYP3A4) o ketoconazolo (un inibitore di CYP2A6 e CYP3A4). La somministrazione contemporanea di itraconazolo (un inibitore di CYP3A4) e di rosuvastatina ha comportato un aumento del 28% nell'AUC di rosuvastatina: tale piccolo aumento non è da considerarsi clinicamente significativo. Pertanto, non sono attese interazioni tra farmaci derivanti dal metabolismo mediato dal citocromo P450.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Crestor 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 Dati preclinici di sicurezza). Se una paziente in terapia con Crestor rimane incinta, 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 Controindicazioni).

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

Non sono stati condotti studi per determinare l'effetto di Crestor sulla capacità di guidare o di usare macchinari. Considerate le sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che Crestor abbia effetti su tale capacità, anche se occorre considerare che durante il trattamento si possono verificare vertigini.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi rilevati con Crestor sono generalmente lievi e transitori. Durante gli studi clinici controllati, meno del 4% dei pazienti trattati con Crestor ha interrotto lo studio a causa di eventi avversi.

Le reazioni avverse sono classificate in: comuni (>1/100, <1/10); non comuni (>1/1.000, <1/100); rare (>1/10.000, <1/1.000):

Alterazione del sistema immunitario

Rare: reazioni di ipersensibilità incluso angioedema.

Alterazione del sistema nervoso

Comuni: *mal di testa, vertigini.*

Alterazione dell'apparato gastrointestinale

Comuni: *stipsi, nausea, dolore addominale.*

Alterazione della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: prurito, rash e orticaria.

Alterazione dell'apparato muscolo-scheletrico e tessuto connettivo

Comuni: *mialgia.*

Rare: *miopatia e rabdomiolisi.*

Disordini generali

Comuni: *astenia.*

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 Crestor è stata riscontrata presenza di proteine nelle urine, per lo più di origine tubulare, rilevata con un test a strisce reattive per le analisi delle urine. Un aumento della presenza di proteine nelle urine (passaggio da assenza di proteine o tracce a ++ ed oltre) è stato riscontrato in meno dell'1% dei casi durante il trattamento con 10 e 20 mg ed in circa il 3% con 40 mg. Un passaggio da assenza o tracce a + è stato osservato con la dose di 20 mg. Nella maggior parte dei casi, la proteinuria diminuisce o scompare spontaneamente con il proseguire della terapia e non è predittiva di danno renale acuto o progressivo.

Effetti a carico della muscolatura scheletrica: nei pazienti trattati con Crestor, a tutte le dosi ed in particolare alle dosi superiori a 20 mg, sono stati riportati effetti a carico della muscolatura scheletrica, es. mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiolisi.

Un aumento dose-correlato dei livelli di CK è stato osservato in pazienti che assumevano rosuvastatina; nella maggior parte dei casi, si trattava di aumenti lievi, asintomatici e transitori. In caso di alti livelli di CK (oltre 5 volte il limite superiore di normalità), il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).

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.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della HMG-CoA 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

Crestor 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 1). Crestor inoltre diminuisce i rapporti di LDL-C/HDL-C, colesterolo totale/HDL-C, colesterolo non HDL/HDL-C e ApoB/ApoA-I.

Tabella 1	Effetto dose-risposta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (di tipo IIa e IIb) (variazione percentuale media aggiustata rispetto al basale)							
	Dose	N	LDL-C	C-totale	HDL-C	TG	non HDL-C	ApoB
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 a Crestor è evidente 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 clinica

Crestor 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, Crestor 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 Crestor 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 Crestor 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 Crestor 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, Crestor 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 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).

Gli studi di mortalità e di morbilità con Crestor non sono ancora stati completati: rosuvastatina quindi non ha ancora dato prova di prevenire le complicazioni associate alle anomalie lipidiche, come le malattie coronariche.

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 reduttasi circolante.

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

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

Popolazioni speciali

Età e sesso: non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età o del sesso sulla farmacocinetica di rosuvastatina.

Razza: studi di farmacocinetica dimostrano un aumento di circa 2 volte dei valori mediani di AUC sia nei soggetti giapponesi residenti in Giappone che nella popolazione cinese residente a Singapore se confrontati con la popolazione occidentale caucasica. Non sono stati chiariti quanto i fattori ambientali e genetici contribuiscano a determinare queste differenze. Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato differenze clinicamente rilevanti nelle farmacocinetiche tra i gruppi caucasici e neri.

Insufficienza renale: in uno studio condotto in soggetti con diverso grado di compromissione della funzionalità renale, la presenza di una patologia renale da lieve a moderata non ha avuto alcuna influenza sulle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina o del metabolita N-desmetil. In soggetti affetti da grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <30 ml/min) si è riscontrato un aumento della concentrazione plasmatica del farmaco di 3 volte e del metabolita N-desmetil di 9 volte rispetto ai volontari sani. In soggetti in emodialisi, le concentrazioni plasmatiche allo 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 ≤ 7 ; in due soggetti affetti da epatopatia molto grave (punteggio Child-Pugh di 8 e 9) è stata riscontrato un aumento dell'esposizione a rosuvastatina di 2 volte rispetto ai soggetti con punteggi Child-Pugh più bassi. Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child-Pugh > 9 .

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici derivanti da studi di farmacologia, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenico confermano l'assenza di rischi per l'uomo. In uno studio pre e post natale, condotto nei ratti, la tossicità riproduttiva è stata evidenziata dalle ridotte dimensioni, peso e sopravvivenza dei nati. Tali effetti sono stati osservati a dosi tossiche per la madre, con esposizioni sistemiche numerose volte sopra il livello di esposizione terapeutica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, calcio fosfato, crospovidone, magnesio stearato.

Rivestimento della compressa: lattosio monoidrato, ipromellosa, glicerolo triacetato, titanio biossido (E171), ferro ossido giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Nessuna incompatibilità nota ad oggi.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Blister: non conservare a temperatura superiore a 30°C. Conservare nel confezionamento originale.

Flaconi in polietilene ad alta densità: non conservare a temperatura superiore a 30°C. Richiudere bene il flacone dopo l'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni: blister alluminio/alluminio da 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 e 100 compresse.
Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) da 30 e 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]>

{Nome ed indirizzo}

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<completare con i dati nazionali>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

<completare con i dati nazionali>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO