



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC 10 mg/10 mg capsule rigide
EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC 10 mg/20 mg capsule rigide
EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC 10 mg/40 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC 10 mg/10 mg capsule rigide
Ogni capsula rigida contiene 10 mg di ezetimibe e 10 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcio triidrato).

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC 10 mg/20 mg capsule rigide
Ogni capsula rigida contiene 10 mg di ezetimibe e 20 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcio triidrato).

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC 10 mg/40 mg capsule rigide
Ogni capsula rigida contiene 10 mg di ezetimibe e 40 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcio triidrato).

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni capsula di EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC 10 mg/10 mg contiene 13 mg di saccarosio.
Ogni capsula di EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC 10 mg/20 mg contiene 26 mg di saccarosio
Ogni capsula di EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC 10 mg/40 mg contiene 51,5 mg di saccarosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC 10mg/10mg capsule rigide:

Capsula di gelatina rigida con chiusura non contrassegnata di dimensione 0, con testa di colore caramello e corpo di colore giallo, riempita con pellets e una compressa. La lunghezza della capsula è di circa 21,7 mm.

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC 10mg/20mg capsule rigide:

Capsula di gelatina rigida con chiusura non contrassegnata di dimensione 0, con testa di colore marrone rossastro e corpo di colore giallo, riempita con pellets e una compressa. La lunghezza della capsula è di circa 21,7 mm.

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC 10mg/40mg capsule rigide:

Capsula di gelatina rigida con chiusura non contrassegnata di dimensione 0, con testa di colore marrone scuro e corpo di colore giallo, riempita con pellets e una compressa. La lunghezza della capsula è di circa 21,7 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC capsule rigide sono indicate in aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva per il trattamento degli adulti con ipercolesterolemia primaria, inclusa ipercolesterolemia familiare (variante eterozigote) o iperlipidemia combinata (mista), già controllati con i singoli principi attivi somministrati contemporaneamente con lo stesso dosaggio dell'associazione a dose fissa, ma come medicinali diversi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC è indicata in pazienti adulti in cui l'ipercolesterolemia è adeguatamente controllata con medicinali monocomponenti somministrati separatamente alla stessa dose della combinazione raccomandata.

Il paziente deve seguire un adeguato regime dietetico a basso contenuto lipidico e deve proseguire la dieta nel corso del trattamento con EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC.

La dose giornaliera raccomandata è una capsula a quel dato dosaggio con o senza cibo.

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC non è adatto per la terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento della dose, se necessario, devono essere effettuati solo con i monocomponenti e solo dopo aver stabilito la giusta dose è possibile il passaggio all'associazione con dose fissa del dosaggio appropriato.

Co-somministrazione con i sequestranti degli acidi biliari

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC deve essere assunto ≥ 2 ore prima o ≥ 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari.

Co-somministrazione con altri medicinali

Nei pazienti che assumono, in concomitanza con atorvastatina, gli agenti antivirali per l'epatite C elbasvir/grazoprevir o letermovir per la profilassi dell'infezione da citomegalovirus, la dose di atorvastatina non deve superare i 20mg/die (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

L'uso di atorvastatina non è raccomandato nei pazienti che assumono letermovir co-somministrato con ciclosporina (vedi paragrafo 4.4.e 4.5)

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite (vedi paragrafo 5.1). Non ci sono dati disponibili.

Compromissione epatica

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave (Child Pugh >7 , vedere paragrafo 4.4 e 5.2). EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC è controindicato nei pazienti con epatopatia attiva (vedi paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Per uso orale.

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC può essere somministrato come dose singola in qualsiasi momento della giornata con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC è controindicato:

- *in pazienti con ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.*
- *In pazienti con epatopatia attiva o con persistenti innalzamenti inspiegati dei livelli delle transaminasi sieriche, eccedenti di 3 volte il limite superiore della norma (LSN).*
- *durante la gravidanza e l'allattamento, e nelle donne in età fertile che non fanno uso di adeguate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6).*
- *In pazienti trattati con antivirali anti-epatite C glecaprevir/pibrentasvir.*

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Miopatia/rabdomiolisi

Sono stati segnalati casi di miopatia e rabdomiolisi nell'esperienza post-marketing con Ezetimibe. La maggior parte dei pazienti che hanno sviluppato rabdomiolisi era in terapia concomitante con ezetimibe e una statina. Tuttavia, la rabdomiolisi è stata segnalata molto raramente in monoterapia con ezetimibe e molto raramente con l'aggiunta di ezetimibe usato in associazione con altri agenti noti per essere associati ad un aumento del rischio di rabdomiolisi. EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC contiene atorvastatina. Atorvastatina, analogamente ad altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, può in rare circostanze produrre effetti sulla muscolatura scheletrica e causare mialgia, miosite e miopatia, con possibile evoluzione in rabdomiolisi, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita caratterizzata da livelli notevolmente elevati di creatina fosfochinasi (CPK) (> 10 volte il LSN), mioglobinemia e mioglobinuria, che possono portare a insufficienza renale.

Prima del trattamento

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC deve essere prescritto con cautela a pazienti con fattori predisponenti alla rabdomiolisi. Il livello di CPK deve essere misurato prima dell'inizio del trattamento nei casi seguenti:

- compromissione renale,
- ipotiroidismo,
- anamnesi personale o familiare di disturbi muscolari ereditari,
- anamnesi di tossicità muscolare con una statina o un fibrato,
- anamnesi di epatopatia e/o consumo di quantità rilevanti di alcol,
- nell'anziano (età superiore a 70 anni), la necessità di tale misurazione deve essere valutata, in funzione della presenza di altri fattori predisponenti per la rabdomiolisi,

- situazioni in cui potrebbe verificarsi un aumento dei livelli plasmatici, come nel caso di interazioni (vedere paragrafo 4.5) e di popolazioni speciali, incluse le sottopopolazioni genetiche (vedere paragrafo 5.2)

Nei casi suddetti, il rischio del trattamento deve essere valutato in rapporto al possibile beneficio e il monitoraggio clinico è raccomandato.

Se i livelli di CPK sono significativamente elevati al basale (> 5 volte il LSN), il trattamento non deve essere iniziato.

Misurazione dei livelli di creatina fosfochinasi

I livelli di creatina fosfochinasi (CPK) non devono essere misurati dopo un esercizio fisico intenso o in presenza di qualsiasi causa alternativa di aumento della CPK poiché ciò può rendere i dati di difficile interpretazione. Se i livelli di CPK sono significativamente elevati al basale (> 5 volte il LSN), questi devono essere misurati nuovamente entro 5-7 giorni per una conferma dei risultati.

Durante il trattamento

- *I pazienti devono essere invitati a segnalare tempestivamente dolore, crampi o debolezza muscolare, in particolare se accompagnati da malessere o febbre.*
- *Se durante il trattamento con EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC il paziente riferisce la comparsa di tali sintomi occorre misurare i livelli di CPK. In caso di livelli significativamente elevati di CPK (> 5 volte il LSN) il trattamento deve essere interrotto.*
- *L'interruzione del trattamento deve essere presa in considerazione in caso di gravi sintomi muscolari che causino fastidio quotidiano, anche se i valori di CPK rimangono \leq 5 volte il LSN.*
- *Se la sintomatologia regredisce e i livelli di CPK tornano alla normalità si può prendere in considerazione la reintroduzione di atorvastatina o di un altro medicinale a base di statina, alla dose più bassa e sotto stretto monitoraggio.*
- *La somministrazione di EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC deve essere interrotta qualora si verifichi un aumento clinicamente significativo dei livelli di CPK (> 10 volte il LSN), o in caso di rhabdomiolisi diagnosticata o sospetta.*
- *Vi sono state segnalazioni molte rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine. L'IMNM è caratterizzata clinicamente da persistente debolezza muscolare prossimale e da un'elevata creatinichinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine, la positività agli anticorpi anti-HMG CoA reductasi e il miglioramento con agenti immunosoppressivi.*

Il trattamento concomitante con altri medicinali

A causa della presenza del componente atorvastatina in EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC, il rischio di rhabdomiolisi aumenta quando EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC viene somministrato in concomitanza con determinati medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di atorvastatina, come i potenti inibitori del CYP3A4 o delle proteine di trasporto (ad es., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo, letermovir e inibitori della proteasi dell'HIV, come ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, ecc.). Il rischio di miopatia può inoltre aumentare con l'uso concomitante di gemfibrozil e altri derivati dell'acido fibrico, di antivirali per il trattamento dell'epatite C (HCV) (per esempio, boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), di eritromicina, niacina o ezetimibe. Ove possibile, deve essere preso in considerazione l'impiego di terapie alternative (prive di interazioni) a questi medicinali (vedere paragrafo 4.8)

Nei casi in cui la co-somministrazione di questi medicinali con EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC sia necessaria, si devono valutare accuratamente i rischi e i benefici del trattamento di associazione. Quando ai pazienti vengono somministrati medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di atorvastatina, si raccomanda l'impiego di una dose massima di EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC più bassa. Inoltre, nel caso in cui vengano utilizzati potenti inibitori di CYP3A4, occorre valutare l'impiego di una dose iniziale di EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC più bassa e si raccomanda un adeguato monitoraggio clinico dei pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Atorvastatina non deve essere co-somministrata con formulazioni di acido fusidico per via sistemica o entro 7 giorni dalla interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso di acido fusidico per via sistemica è considerato essenziale, il trattamento con statina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (compresi alcuni decessi) in pazienti che ricevevano acido fusidico e statine in

combinazione (vedere paragrafo 4.5). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente al medico in caso di comparsa di sintomi di debolezza, dolore o dolorabilità muscolare.

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

In circostanze eccezionali, nelle quali è necessario l'uso prolungato di acido fusidico per via sistemica, ad esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC e acido fusidico deve essere valutata soltanto caso per caso e sotto stretto controllo medico.

Enzimi epatici

In studi controllati di co-somministrazione in pazienti trattati con ezetimibe e statina sono stati osservati aumenti consecutivi delle transaminasi (≥ 3 volte LSN) (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere sottoposti a prove di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento e periodicamente a seguire. I pazienti che sviluppano segni o sintomi potenzialmente indicativi di danno epatico devono essere sottoposti ad esami di funzionalità epatica. I pazienti in cui si verificano aumenti dei livelli delle transaminasi devono essere sottoposti a monitoraggio fino alla risoluzione dell'anomalia. Qualora dovesse persistere un innalzamento delle transaminasi superiore di 3 volte LSN, si raccomanda di ridurre la dose o di sospendere la somministrazione di EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC.

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che consumano quantità rilevanti di alcol e/o con anamnesi di epatopatia

Compromissione epatica

A causa degli effetti non noti dell'aumento dell'esposizione a ezetimibe in pazienti con compromissione epatica moderata o grave, EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

Fibrati

La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe somministrato con fibrati non sono state stabilite. Pertanto, la somministrazione concomitante con EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Ciclosporina

L'inizio del trattamento con EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC nel contesto di una terapia con ciclosporina impone cautela. Le concentrazioni di ciclosporina devono essere monitorate nei pazienti trattati con EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC e ciclosporina (vedere paragrafo 4.5).

Anticoagulanti

Se EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC viene aggiunto a warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico, o al fluidione, il valore dell'International Normalised Ratio (INR) deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.5).

Malattia polmonare interstiziale

Con alcune statine sono stati segnalati casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, soprattutto in associazione a terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). La sintomatologia può includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato malattia polmonare interstiziale, la terapia a base di statina 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 da rendere opportuno il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare ottenuta con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento con statine. 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 sul piano clinico sia su quello biochimico in ottemperanza alle linee guida nazionali.

Eccipienti

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC contiene saccarosio come sfere di zucchero. Ogni capsula di EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC 10 mg/10 mg contiene 13 mg di saccarosio, ogni capsula EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC 10 mg/20 mg capsule contiene 26 mg di saccarosio e ogni capsula di EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC 10 mg/40 mg capsule contiene 51.5 mg di saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi -isomaltasi, non devono assumere questo medicinale. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

L'atorvastatina, un componente dell'EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC viene metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato dei trasportatori epatici, del polipeptide organico trasportatore di anioni 1B1 (OATP1B1) e del trasportatore 1B3 (OATP1B3). I metaboliti dell'atorvastatina sono substrati di OATP1B1. L'atorvastatina è anche identificata come substrato dei trasportatori di efflusso glicoproteina P (P-gp) e proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP), che può limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare dell'atorvastatina (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione concomitante di medicinali che agiscono come inibitori di CYP3A4 o delle proteine di trasporto può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e un maggiore rischio di sviluppare miopia. Questo rischio può aumentare anche in caso di somministrazione concomitante di EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC con altri medicinali suscettibili di indurre miopia, come i derivati dell'acido fibrico ed ezetimibe (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative durante la somministrazione concomitante di ezetimibe e atorvastatina.

Effetti di altri medicinali su EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC

Ezetimibe

Antiacidi: la somministrazione concomitante di antiacidi ha diminuito la velocità di assorbimento di ezetimibe ma non ha avuto effetto sulla biodisponibilità di ezetimibe. Tale diminuzione della velocità di assorbimento non è considerata significativa dal punto di vista clinico.

Colestiramina: la somministrazione concomitante di colestiramina ha ridotto l'area media sotto la curva (AUC) di ezetimibe totale (ezetimibe + ezetimibe-glucuronide) di circa il 55%. La riduzione incrementale del colesterolo legato a lipoproteine a bassa densità (C-LDL) dovuta all'aggiunta di EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC alla colestiramina può essere attenuata da questa interazione (vedere paragrafo 4.2).

Ciclosporina: in uno studio condotto su otto pazienti post-trapianto renale con clearance della creatinina > 50 mL/min a dosi stabili di ciclosporina, la somministrazione di una dose singola da 10 mg di ezetimibe ha prodotto un incremento di 3.4 volte (intervallo da 2.3 a 7.9 volte) della AUC media per ezetimibe totale rispetto a una popolazione sana di controllo proveniente da un altro studio e trattata con ezetimibe soltanto (n=17). In un differente studio, un paziente sottoposto a trapianto renale con insufficienza renale grave in terapia con ciclosporina e con diversi altri medicinali, ha mostrato un'esposizione a ezetimibe totale 12 volte superiore rispetto a quella dei relativi controlli trattati con ezetimibe soltanto. In uno studio crossover a due periodi, condotto su dodici soggetti sani, la somministrazione giornaliera di 20 mg di ezetimibe per 8 giorni con ciclosporina 100 mg in dose singola al giorno 7 ha prodotto un incremento medio del 15% della AUC della ciclosporina (intervallo compreso fra una diminuzione del 10% e un aumento del 51%), rispetto a una dose singola di 100 mg di ciclosporina da sola. Non sono stati eseguiti studi controllati sull'effetto della somministrazione concomitante di ezetimibe sull'esposizione a ciclosporina in pazienti sottoposti a trapianto renale. Deve essere usata cautela quando si inizia il trattamento con ezetimibe nel contesto di una terapia con ciclosporina. Le concentrazioni di ciclosporina devono essere monitorate nei pazienti trattati con EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC e ciclosporina (vedere paragrafo 4.4).

Fibrati: la somministrazione concomitante di fenofibrato o gemfibrozil ha modestamente aumentato le concentrazioni totali di ezetimibe (rispettivamente di circa 1.5 e 1.7 volte). Sebbene tali aumenti non siano ritenuti significativi dal punto di vista clinico, la somministrazione concomitante di EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC con fibrati non è raccomandata.

Atorvastatina

Inibitori di CYP3A4: è stato dimostrato che potenti inibitori di CYP3A4 determinano un notevole innalzamento delle concentrazioni di atorvastatina (vedere Tabella 1 e le informazioni specifiche di seguito fornite). La co-somministrazione di potenti inibitori di CYP3A4 [ad es., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo, alcuni antivirali usati nel trattamento dell'HCV (ad es., elbasvir/grazoprevir) e inibitori della proteasi dell'HIV, inclusi ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir ecc.] deve essere evitata laddove possibile. Nei casi in cui la co-somministrazione di questi medicinali con atorvastatina non può essere evitata occorre valutare l'impiego di dosi iniziali e massime di atorvastatina inferiori e si raccomanda un adeguato monitoraggio clinico del paziente (vedere Tabella 1).

La somministrazione di moderati inibitori di CYP3A4 (ad es., eritromicina, diltiazem, verapamil e fluconazolo) può indurre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (vedere Tabella 1). Quando eritromicina viene utilizzata in associazione con statine è stato osservato un maggior rischio di miopia. Non sono stati condotti studi di interazione atti a valutare gli effetti di amiodarone o verapamil su atorvastatina. Amiodarone e verapamil sono entrambi noti per il loro effetto inibitorio sull'attività di CYP3A4 e la co-somministrazione con atorvastatina può portare a un'esposizione aumentata ad atorvastatina. È pertanto necessario considerare l'impiego di una dose massima di atorvastatina inferiore e si raccomanda un adeguato monitoraggio clinico del paziente in caso di uso concomitante con moderati inibitori di CYP3A4. Si raccomanda un opportuno monitoraggio clinico dopo l'inizio del trattamento o successivamente all'aggiustamento della dose dell'inibitore.

Inibitori della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP): la somministrazione concomitante di medicinali inibitori di BCRP (ad es., elbasvir e grazoprevir) può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e un aumento del rischio di miopatia; pertanto, si deve prendere in considerazione un aggiustamento della dose di atorvastatina a seconda della dose prescritta. La co-somministrazione di elbasvir e grazoprevir con atorvastatina aumenta le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina di 1.9 volte (vedere Tabella 1); pertanto, la dose di EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC non deve essere superiore a 10 mg/20 mg al giorno in pazienti in terapia concomitante con prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Induttori del citocromo P450 3A4: la somministrazione concomitante di atorvastatina con induttori del citocromo P450 3A4 (ad es., efavirenz, rifampicina, erba di San Giovanni) può portare a riduzioni variabili delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. In considerazione del duplice meccanismo di interazione di rifampicina (induzione del citocromo P450 3A4 e inibizione del trasportatore per l'uptake epatocitario OATP1B1), si raccomanda la co-somministrazione simultanea di atorvastatina e rifampicina in quanto la somministrazione di atorvastatina in un momento successivo a quella di rifampicina è stata associata a una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. L'effetto di rifampicina sulle concentrazioni di atorvastatina a livello epatocitario non è tuttavia noto e, se la somministrazione concomitante non può essere evitata, occorre attuare un attento monitoraggio dell'efficacia sui pazienti.

Inibitori dei trasportatori: gli inibitori delle proteine di trasporto possono aumentare l'esposizione sistemica ad atorvastatina. Ciclosporina e letermovir sono entrambi inibitori dei trasportatori coinvolti nel rilascio dell'atorvastatina, cioè OATP1B1/1B3, P-gp e BCRP portando ad un aumento dell'esposizione sistemica di atorvastatina (vedere Tabella 1). L'effetto dell'inibizione dei trasportatori per l'uptake epatico sull'esposizione di atorvastatina a livello epatocitario non è noto. Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante, si raccomanda la riduzione della dose e il monitoraggio clinico dell'efficacia (vedere Tabella 1).

L'uso di atorvastatina non è raccomandato in pazienti che assumono in concomitanza letermovir con una ciclosporina. (vedi paragrafo 4.4).

Gemfibrozil/derivati dell'acido fibrico: l'uso di soli fibrati è occasionalmente associato a eventi di natura muscolare, inclusa la rabdomiolisi. Il rischio di incorrere in questi eventi può aumentare con l'uso concomitante di derivati dell'acido fibrico e atorvastatina. Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante per raggiungere l'obiettivo terapeutico, deve essere usata la più bassa dose di atorvastatina possibile e i pazienti devono essere monitorati adeguatamente (vedi paragrafo 4.4).

Ezetimibe: l'uso di ezetimibe da solo è associato a eventi di natura muscolare, inclusa la rabdomiolisi. Il rischio di incorrere in questi eventi può pertanto aumentare con l'uso concomitante di ezetimibe e atorvastatina. Si raccomanda un monitoraggio clinico appropriato di questi pazienti.

Colestipolo: le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono risultate inferiori (del 25% circa) quando colestipolo era somministrato in concomitanza con atorvastatina. Gli effetti sul profilo lipidico erano tuttavia maggiori quando atorvastatina e colestipolo venivano somministrati contemporaneamente rispetto a quando i due medicinali venivano somministrati da soli.

Acido fusidico: il rischio di miopatia inclusa la rabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica con statine. Il meccanismo di questa interazione (sia essa di farmacodinamica o di farmacocinetica o di entrambe) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (compresi alcuni decessi) in pazienti che ricevevano questa combinazione. Se il trattamento con acido fusidico per via sistemica è necessario, il trattamento con EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico (vedi paragrafo 4.4)

Colchicina: sebbene non siano stati condotti studi di interazione con atorvastatina e colchicina, sono stati riportati casi di miopatia correlati alla somministrazione concomitante di atorvastatina e colchicina, pertanto si deve prestare cautela nel prescrivere atorvastatina in associazione a colchicina

Boceprevir: la somministrazione concomitante di atorvastatina e boceprevir aumenta l'esposizione ad atorvastatina. Quando la somministrazione concomitante con atorvastatina si rende necessaria, si deve valutare l'inizio del trattamento con la dose di atorvastatina più bassa possibile, con incremento graduale della dose fino all'ottenimento dell'effetto clinico desiderato associato a monitoraggio della sicurezza, senza superare la dose giornaliera di 20 mg di atorvastatina. Per i pazienti già in trattamento con EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC, la dose di EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC non deve superare la dose giornaliera di 10 mg/20 mg durante la somministrazione concomitante di boceprevir (vedere Tabella 1).

Effetti di EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC sulla farmacocinetica di altri medicinali

Ezetimibe

In studi preclinici è stato dimostrato che ezetimibe non induce gli enzimi del citocromo P450 coinvolti nel metabolismo dei medicinali. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative fra ezetimibe e i medicinali notoriamente metabolizzati dai citocromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4 o da N-acetiltransferasi.

Ezetimibe in studi clinici di interazione non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di dapsons, destrometorfano, digossina, contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel), glipizide, tolbutamide, o midazolam durante la somministrazione concomitante.

La somministrazione concomitante di Cimetidina, con ezetimibe, non ha avuto effetto sulla biodisponibilità di ezetimibe.

Anticoagulanti: in uno studio condotto su dodici uomini adulti sani la somministrazione concomitante di ezetimibe (10 mg una volta al giorno) non ha avuto effetti significativi sulla biodisponibilità di warfarin e sul tempo di protrombina. Tuttavia, vi sono state segnalazioni post-marketing di incrementi dell'International Normalised Ratio (INR) in pazienti trattati con ezetimibe in aggiunta a warfarin o a fluindione. Se EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC viene aggiunto a warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico o a fluindione, il valore dell'INR deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.4).

Atorvastatina

Digossina: in caso di co-somministrazione di dosi multiple di digossina e atorvastatina 10 mg, le concentrazioni di digossina allo stato stazionario sono risultate leggermente più elevate. I pazienti in trattamento con digossina devono essere sottoposti a un adeguato monitoraggio.

Contraccettivi orali: la somministrazione concomitante di atorvastatina con un contraccettivo orale ha determinato l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di noretisterone e etinilestradiolo.

Warfarin: in uno studio clinico condotto su pazienti sottoposti a trattamento cronico con warfarin, la somministrazione concomitante di atorvastatina 80 mg al giorno e warfarin ha prodotto una leggera riduzione del tempo di protrombina di circa 1.7 secondi nei primi 4 giorni di trattamento, con un ritorno a valori di normalità entro 15 giorni dall'inizio della somministrazione di atorvastatina. Benché siano stati documentati solo casi molto rari di interazioni clinicamente significative con gli anticoagulanti, nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con atorvastatina e abbastanza frequentemente nel corso delle prime fasi della terapia in modo da assicurare che non si verifichi alcuna alterazione significativa del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, è possibile passare al monitoraggio dei tempi di protrombina secondo gli intervalli normalmente raccomandati per i pazienti in terapia con anticoagulanti cumarinici. Se la dose di atorvastatina viene modificata o la somministrazione viene interrotta, occorre ripetere la medesima procedura. La terapia con atorvastatina non è stata associata a sanguinamento o ad alterazioni del tempo di protrombina in pazienti non in terapia con anticoagulanti.

Tabella 1: Effetti dei medicinali co-somministrati sulla farmacocinetica di atorvastatina

| Medicinale co-somministrato e regime posologico | Atorvastatina | | |
|---|---------------------------------------|-----------------------|--|
| | Dose (mg) | Variazione dell'AUC & | Raccomandazione clinica [#] |
| Tipranavir 500 mg BID/Ritonavir 200 mg BID, 8 giorni (dal giorno 14 al giorno 21) | 40 mg il giorno 1, 10 mg il giorno 20 | 9.4 | Nei casi in cui si renda necessaria la cosomministrazione con atorvastatina non superare i 10 mg di atorvastatina al giorno. Per questi pazienti si raccomanda il monitoraggio |
| Telaprevir 750 mg q8h, 10 days | 20 mg, SD | 7.9 | |
| Ciclosporin 5.2 mg/kg/die, dose stabile | 10 mg OD per 28 giorni | 8.7 | |
| Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 giorni | 10 mg OD per 7 giorni | 8.3 | È controindicata la cosomministrazione con medicinali contenenti glecaprevir o pibrentasvir (vedere paragrafo 4.3). |
| Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni | 20 mg OD per 4 giorni | 5.9 | Nei casi in cui si renda necessaria la cosomministrazione con atorvastatina è raccomandato l'impiego di dosi di mantenimento di atorvastatina più basse. In caso di dosi di atorvastatina superiori a 20 mg si raccomanda il |
| Claritromicina 500 mg BID, 9 giorni | 80 mg OD per 8 giorni | 4.5 | |

| | | | |
|--|------------------------|------|--|
| | | | monitoraggio clinico di questi pazienti. |
| Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir 300 mg BID da giorni 5-7, aumentati a 400 mg BID il giorno 8, giorni 4-18, 30 min dopo la somministrazione di atorvastatina | 40 mg OD per 4 giorni | 3.9 | Nei casi in cui si renda necessaria la cosomministrazione con atorvastatina, è raccomandato l'impiego di dosi di mantenimento di atorvastatina più basse. In caso di dosi di atorvastatina superiori a 40 mg si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti. |
| Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 giorni | 10 mg OD per 4 giorni | 3.4 | |
| Itraconazolo 200 mg OD, 4 giorni | 40 mg SD | 3.3 | |
| Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni | 10 mg OD per 4 giorni | 2.5 | |
| Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 giorni | 10 mg OD per 4 giorni | 2.3 | |
| Letemovir 480 mg OD, 10 giorni | 20 mg SD | 3.29 | La dose di atorvastatina non deve superare una dose giornaliera di 20 mg durante la cosomministrazione con medicinali contenenti letemovir. |
| Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 giorni | 10 mg SD | 1.95 | La dose di atorvastatina non deve superare una dose giornaliera di 20 mg durante la cosomministrazione con prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir. |
| Nelfinavir 1250 mg BID, 14 giorni | 10 mg OD per 28 giorni | 1.74 | Nessuna raccomandazione specifica. |
| Succo di pompelmo, 240 mL OD* | 40 mg SD | 1.37 | L'assunzione concomitante di grandi quantità di succo di pompelmo durante il trattamento con atorvastatina non è raccomandata. |
| Diltiazem 240 mg OD, 28 giorni | 40 mg SD | 1.51 | Dopo l'inizio del trattamento con diltiazem o in seguito all'aggiustamento della dose di diltiazem si raccomanda di sottoporre questi pazienti ad un appropriato monitoraggio clinico. |
| Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni | 10 mg SD | 1.33 | In questi pazienti si raccomanda il monitoraggio clinico e l'impiego di una dose massima più bassa e. |
| Amlodipina 10 mg, dose singola | 80 mg SD | 1.18 | Nessuna raccomandazione |

| | | | |
|---|--------------------------|--------|---|
| | | | specifica. |
| Cimetidina 300 mg QID, 2 settimane | 10 mg OD per 2 settimane | 1.00 | Nessuna raccomandazione specifica |
| Colestipolo 10 g BID, 24 settimane | 40 mg OD per 8 settimane | 0.74** | Nessuna raccomandazione specifica |
| Antiacidi in sospensione a base di idrossido di magnesio e idrossido di alluminio, 30 ml QID, 2 settimane | 10 mg OD per 15 giorni | 0.66 | Nessuna raccomandazione specifica |
| Efavirenz 600 mg OD, 14 giorni | 10 mg for 3 giorni | 0.59 | Nessuna raccomandazione specifica |
| Rifampicina 600 mg OD, 7 giorni (in co-somministrazione) | 40 mg SD | 1.12 | Se la cosomministrazione non può essere evitata, la cosomministrazione simultanea di atorvastatina e rifampicina è raccomandata con monitoraggio clinico. |
| Rifampicina 600 mg OD, 5 giorni (dosi separate) | 40 mg SD | 0.20 | |
| Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni | 40 mg SD | 1.35 | In questi pazienti si raccomanda l'impiego di una dose massima più bassa e il monitoraggio clinico. |
| Fenofibrato 160 mg OD, 7 giorni | 40 mg SD | 1.03 | In questi pazienti si raccomanda l'impiego di una dose massima più bassa e il monitoraggio clinico. |
| Boceprevir 800 mg TID, 7 giorni | 40 mg SD | 2.3 | In questi pazienti si raccomanda l'impiego di una dose massima più bassa e il monitoraggio clinico. La dose di atorvastatina non deve superare una dose giornaliera di 20 mg durante la cossomministrazione con boceprevir. |

& Rappresenta la variazione dei trattamenti (co-somministrazione del farmaco con l'atorvastatina rispetto ad atorvastatina somministrata da sola).

Per informazioni sulla significatività clinica vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

* Contiene uno o più componenti con effetti inibitori su CYP3A4 e può accrescere le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP3A4. L'assunzione di un bicchiere da 240 mL di succo di pompelmo ha inoltre prodotto una riduzione dell'AUC del 20.4 % per il metabolita attivo orto-idrossilato. L'assunzione di grandi quantità di succo di pompelmo (più di 1,2 L al giorno per 5 giorni) ha determinato un aumento dell'AUC di atorvastatina di 2,5 volte e dell'AUC dei principi attivi con azione inibitoria sulla reduttasi HMG-CoA (atorvastatina e metaboliti) di 1.3 volte.

** La variazione basata su un campione singolo assunto 8-16 ore dopo la somministrazione.

OD = una volta a giorno; SD = dose singola; BID = due volte al giorno; TID = tre volte al giorno; QID = quattro volte al giorno

Tabella 2: *Effetto di atorvastatina sulla farmacocinetica dei medicinali co-somministrati*

| Atorvastatina e regime posologico | Medicinale co-somministrato | | |
|-----------------------------------|--|---------------------------------------|---|
| | Medicinale/dose (mg) | Variazione dell' AUC ^{&} | Raccomandazione clinica |
| 80 mg OD per 10 giorni | Digoxin 0.25 mg OD, 20 giorni | 1.15 | I pazienti in trattamento con digossina devono essere monitorati in modo appropriato. |
| 40 mg OD per 22 giorni | Contraccettivo orale OD, 2 mesi -noretisterone 1 mg -etinilestradiolo 35 microgrammi | 1.28 1.19 | Nessuna raccomandazione specifica |
| 80 mg OD per 15 giorni | * Fenazone, 600 mg SD | 1.03 | Nessuna raccomandazione specifica |
| 10 mg, SD | Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 giorni | 1.08 | Nessuna raccomandazione specifica |
| 10 mg, OD per 4 giorni | Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 giorni | 0.73 | Nessuna raccomandazione specifica |
| 10 mg, OD per 4 giorni | Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 giorni | 0.99 | Nessuna raccomandazione specifica. |

& Rappresenta la variazione dei trattamenti (co-somministrazione del farmaco con l'atorvastatina rispetto ad atorvastatina somministrata da sola).

* La co-somministrazione di dosi multiple di atorvastatina e fenazone ha mostrato un effetto lieve o non rilevabile sulla clearance di fenazone.

OD = una volta al giorno; SD = dose singola; BID = due volte al giorno

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive adeguate durante il trattamento (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Non sono disponibili dati clinici sull'uso di EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC durante la gravidanza.

Ezetimibe

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di ezetimibe durante la gravidanza. Gli studi condotti su animali, riguardanti l'uso di ezetimibe in monoterapia, non hanno mostrato evidenza di effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionico, la nascita o lo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Atorvastatina

La sicurezza nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati condotti studi clinici controllati con atorvastatina nelle donne in gravidanza. Sono state ricevute rare segnalazioni di anomalie congenite a seguito di esposizione intrauterina agli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Il trattamento materno con atorvastatina può ridurre i livelli fetali di mevalonato che è il precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e, normalmente, l'interruzione della terapia ipolipemizzante durante la gravidanza dovrebbe avere un impatto trascurabile sul rischio a lungo termine associato all'ipercolesterolemia primaria. Per questi motivi atorvastatina non deve essere usata in donne in gravidanza, che stanno pianificando una gravidanza o sospettino uno stato di gravidanza. Il trattamento con atorvastatina deve essere interrotto per tutta la durata della gravidanza o finché non è stato confermato che la donna non è in stato di gravidanza (vedere paragrafo 4.3)

Allattamento

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Ezetimibe

Studi sui ratti hanno dimostrato che ezetimibe viene escreto nel latte. Non è noto se ezetimibe è escreto nel latte umano.

Atorvastatina

Non è noto se atorvastatina o i suoi metaboliti sono escreti nel latte umano. Nei ratti, le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono simili a quelle riscontrate nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sull'effetto di EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC sulla fertilità umana.

In studi su animali, ezetimibe o atorvastatina non hanno prodotto alcun effetto sulla fertilità maschile e femminile.

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

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, prima di mettersi alla guida o di utilizzare macchinari occorre considerare che sono stati segnalati casi di capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La somministrazione concomitante di ezetimibe e atorvastatina per la sicurezza è stata valutata in più di 2.400 pazienti in 7 studi clinici.

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze sono classificate come: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); Molto raro ($< 1/10,000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione MedDRA per sistemi e organi | Comune | Non comune | Raro | Molto raro | Non noto |
|--|---|--|---|--|---|
| Infezioni ed infestazioni | <i>nasofaringite</i> ¹ | | | | |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | | <i>trombocitopenia</i> ¹ | | <i>trombocitopenia</i> ² |
| Disturbi del sistema immunitario | <i>reazioni allergiche</i> ¹ | | | <i>anafilassi</i> ¹ | <i>ipersensibilità, incluse eruzione cutanea, orticaria, anafilassi e angioedema</i> ² |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | <i>iperglicemia</i> ¹ | <i>ipoglicemia</i> ¹ , <i>aumento di peso</i> ¹ , <i>anoressia</i> ¹ , <i>diminuzione dell'appetito</i> ² | | | |
| Disturbi psichiatrici | | <i>incubi</i> ¹ , <i>insonnia</i> ¹ | | | <i>depressione</i> ² |
| Patologie del sistema nervoso | <i>cefalea</i> ^{1,2} | <i>capogiro</i> ¹ , <i>parestesia</i> ^{1,2} , <i>ipoestesia</i> ¹ , <i>disgeusia</i> ¹ , <i>amnesia</i> ¹ | <i>neuropatia periferica</i> ¹ | | <i>capogiro</i> ² |
| Patologie dell'occhio | | <i>visione offuscata</i> ¹ | <i>disturbi visivi</i> ¹ | | |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | | <i>tinnito</i> ¹ | | <i>perdita dell'udito</i> ¹ | |
| Patologie vascolari | | <i>vampate di calore</i> ² , <i>ipertensione</i> ² | | | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | <i>dolore faringolaringeo</i> ¹ , <i>epistassi</i> ¹ | <i>tosse</i> ² | | | <i>Dispnea</i> ² |
| Patologie gastrointestinali | <i>stipsi</i> ¹ , <i>flatulenza</i> ^{1,2} , <i>dispepsia</i> ¹ , <i>nausea</i> ¹ , <i>diarrea</i> ^{1,2} , <i>dolore</i> | <i>vomito</i> ¹ , <i>dolore nella parte inferior e nella parte superiore</i> | | | <i>Pancreatite</i> ² , <i>stipsi</i> ² |

| | | | | | |
|---|--|--|---|---|---|
| | <i>addominale</i> ² | <i>dell'addome</i> ¹ , <i>eruttazione</i> ¹ , <i>pancreatite</i> ¹ , <i>dispepsia</i> ² , <i>malattia da reflusso gastroesofageo</i> ² , <i>nausea</i> ² , <i>bocca secca</i> ² , <i>gastrite</i> ² | | | |
| Patologie epatobiliari | | <i>epatite</i> ¹ | <i>colestasi</i> ¹ | <i>insufficienza epatica</i> ¹ | <i>epatite</i> ² , <i>colecistite</i> ² , <i>colecistite</i> ² |
| Patologia della cute e del tessuto sottocutaneo | | <i>orticaria</i> ^{1,2} , <i>prurito</i> ^{1,2} , <i>eruzione cutanea</i> ^{1,2} , <i>alopecia</i> ¹ | <i>edema angioneurotico</i> ¹ , <i>dermatite bollosa incluso eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica</i> ¹ | | <i>eritema multiforme</i> ² |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | <i>mialgia</i> ^{1,2} , <i>artralgia</i> ¹ , <i>dolore a un arto</i> ¹ , <i>spasmi muscolari</i> ¹ , <i>gonfiore articolare</i> ¹ , <i>dolore dorsale</i> ¹ | <i>dolore al collo</i> ^{1,2} , <i>affaticamento muscolare</i> ^{1,2} , <i>artralgia</i> ² , <i>spasmi muscolari</i> ² , <i>dolore dorsale</i> ² , <i>dolore a un arto</i> ² | <i>miopatia</i> ¹ , <i>miosite</i> ¹ , <i>rabdomiolisi</i> ¹ , <i>rottura muscolare</i> ¹ , <i>tendinopatia talvolta complicata da rottura</i> ¹ | <i>sindrome simil-lupus</i> ¹ | <i>miopatia necrotizzante immuno-mediata</i> ¹ , <i>miopatia/rabdomiolisi</i> ² (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | | | <i>ginecomastia</i> ¹ | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | <i>affaticamento</i> ² | <i>malessere</i> ¹ , <i>astenia</i> ^{1,2} , <i>dolore toracico</i> ^{1,2} , <i>edema periferico</i> ^{1,2} , <i>affaticamento</i> ¹ , <i>piressia</i> ¹ | | | |
| Esami diagnostici | <i>alterazioni nelle prove di funzionalità epatica</i> ¹ , <i>aumento della creatinichinasi ematica</i> ¹ , <i>aumento di ALT e/o AST</i> ² | <i>presenza di globuli bianchi nelle urine</i> ¹ , <i>aumento della creatinichinasi ematica</i> ² , <i>aumento della gammaglutam il transferasi</i> ² , <i>alterazioni nelle prove di funzionalità epatica</i> ² | | | |

1 Segnalati con atorvastatina

2 Reazioni avverse osservate negli studi clinici con ezetimibe (in monoterapia o co-somministrata con una statina) o segnalate a seguito dell'utilizzo post marketing con ezetimibe somministrata da sola o con una statina. Le reazioni avverse sono state osservate nei pazienti trattati con ezetimibe (n=2396) e ad una incidenza più elevata rispetto al placebo (n=1159) o nei pazienti trattati con ezetimibe co-somministrata con una statina (n=11.308) e con una incidenza più elevata rispetto alla statina somministrata da sola (n=9361). Le reazioni avverse post marketing derivano da segnalazioni relative a ezetimibe somministrata da sola o con una statina.

I seguenti eventi avversi sono stati segnalati con alcune statine:

- disfunzione sessuale

- casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, soprattutto in associazione a terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).
- diabete mellito: la frequenza dipenderà dalla presenza o dall'assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², aumento dei trigliceridi, anamnesi di ipertensione).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC

Nell'eventualità di un sovradosaggio devono essere messe in atto misure sintomatiche e di supporto. Si raccomanda l'esecuzione di test di funzionalità epatica e il monitoraggio dei livelli sierici di CPK.

Ezetimibe

Negli studi clinici, la somministrazione di ezetimibe 50 mg/die a 15 soggetti sani per un periodo fino a 14 giorni, o di ezetimibe 40 mg/die a 18 pazienti con ipercolesterolemia primaria fino a 56 giorni, è stata generalmente ben tollerata. Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio, la maggior parte dei quali non associata a esperienze avverse. Le esperienze avverse segnalate non sono state gravi. Negli animali non è stata osservata tossicità dopo dosi singole per via orale di 5.000 mg/kg di ezetimibe in ratti e topi, e di 3.000 mg/kg in cani.

Atorvastatina

In considerazione dell'elevato legame di atorvastatina con le proteine plasmatiche, non si prevede che l'emodialisi accresca in misura significativa la clearance di atorvastatina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificatrici dei lipidi, inibitori dell'HMG-CoA reduttasi in associazione con altre sostanze modificatrici dei lipidi, codice ATC: C10BA05

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC un medicinale ipolipemizzante che inibisce in maniera selettiva l'assorbimento intestinale del colesterolo e dei relativi steroli vegetali e inibisce la sintesi endogena del colesterolo.

Meccanismo d'azione

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC

Il colesterolo plasmatico è derivato dall'assorbimento intestinale e dalla sintesi endogena. EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC contiene ezetimibe e atorvastatina, due composti ipolipemizzanti con meccanismi d'azione complementari. EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC riduce i livelli elevati di colesterolo totale (C-totale), C-LDL, apolipoproteina B (Apo B), trigliceridi (TG) e colesterolo legato a lipoproteine non ad alta densità (C-non HDL) e aumenta il colesterolo legato a lipoproteine ad alta densità (C-HDL) attraverso la doppia inibizione dei processi di assorbimento e di sintesi del colesterolo.

Ezetimibe

Ezetimibe inibisce in maniera selettiva l'assorbimento intestinale del colesterolo e degli steroli delle piante. Ezetimibe è attivo per via orale e ha un meccanismo d'azione che differisce da quello delle altre classi di sostanze ipocolesterolemizzanti (ad es., statine, sequestranti degli acidi biliari [resine], derivati dell'acido fibrico e stanoli vegetali). Il bersaglio molecolare di ezetimibe è il trasportatore degli steroli Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsabile della captazione intestinale di colesterolo e fitosteroli.

Ezetimibe si localizza a livello dell'orletto a spazzola dell'intestino tenue e inibisce l'assorbimento del colesterolo, riducendo così il trasferimento di colesterolo intestinale al fegato; le statine riducono la sintesi di colesterolo a livello epatico e questi due meccanismi distinti producono una riduzione complementare dei livelli di colesterolo. In uno studio clinico di 2 settimane condotto su 18 pazienti ipercolesterolemici, ezetimibe ha inibito l'assorbimento intestinale di colesterolo del 54% rispetto al placebo.

È stata eseguita una serie di studi preclinici per determinare la selettività di ezetimibe nell'inibire l'assorbimento del colesterolo. Ezetimibe ha inibito l'assorbimento di [¹⁴C]-colesterolo senza alcun effetto sull'assorbimento di trigliceridi, acidi grassi, acidi biliari, progesterone, etinilestradiolo o delle vitamine liposolubili A e D.

Atorvastatina

Atorvastatina è un inibitore selettivo e competitivo dell'HMG-CoA reduttasi, enzima che limita la velocità della conversione del 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A in mevalonato, un precursore degli steroli, colesterolo incluso. A livello epatico, i trigliceridi e il colesterolo vengono incorporati in lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e quindi immessi nel plasma per essere trasportati verso i tessuti periferici. Le lipoproteine a bassa densità (LDL) originano dalle VLDL e vengono catabolizzate principalmente attraverso il recettore dotato di elevata affinità per le LDL (recettore LDL).

Atorvastatina riduce i livelli plasmatici di colesterolo e le concentrazioni sieriche di lipoproteine inibendo l'HMG-CoA reductasi e, di conseguenza, la biosintesi del colesterolo a livello epatico e accresce il numero di recettori epatici per le LDL sulla superficie cellulare per aumentare l'assorbimento e il catabolismo delle LDL.

Atorvastatina riduce la produzione di LDL e il numero di particelle LDL. Atorvastatina determina un aumento marcato e sostenuto dell'attività dei recettori per le LDL, con un miglioramento della qualità delle particelle LDL circolanti. Atorvastatina si dimostra efficace nel ridurre il C-LDL in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, una popolazione generalmente non responsiva ai medicinali ipolipemizzanti.

In uno studio dose-risposta è stato dimostrato che atorvastatina riduce le concentrazioni di colesterolo totale (30% - 46%), C-LDL (41%-61%), apolipoproteina B (34%-50%) e trigliceridi (14%-33%), inducendo al contempo incrementi variabili dei livelli di C-HDL e apolipoproteina A1. Tali risultati sono coerenti in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote, da forme di ipercolesterolemia non familiare e da iperlipidemia mista, inclusi pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente.

Efficacia e sicurezza clinica

In studi clinici controllati, ezetimibe sia in monoterapia o in somministrazione concomitante con statina ha ridotto significativamente il C-totale, C-LDL, Apo B e TG e ha aumentato il C-HDL nei pazienti con ipercolesterolemia

Ipercolesterolemia primaria

In uno studio controllato con placebo, 628 pazienti con iperlipidemia sono stati randomizzati al trattamento con placebo, ezetimibe (10 mg), atorvastatina (10 mg, 20 mg, 40 mg o 80 mg) oppure alla co-somministrazione di ezetimibe e atorvastatina (10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg e 10 mg/80 mg) per un periodo fino a 12 settimane

È stato quindi effettuato un confronto tra i pazienti trattati con tutte le dosi di atorvastatina e ezetimibe e i pazienti trattati con tutte le dosi di atorvastatina. Atorvastatina e ezetimibe ha dimostrato di ridurre C totale, C-LDL, Apo B, TG e C-non HDL e di aumentare i livelli di C-HDL in misura significativamente superiore rispetto ad atorvastatina da sola.

In uno studio in doppio cieco controllato con placebo, della durata di 8 settimane, 769 pazienti affetti da ipercolesterolemia già in terapia con atorvastatina e non in linea con l'obiettivo di C-LDL previsto dal National Cholesterol Education Program (NCEP) (da 2.6 a 4.1 mmol/l [da 100 a 160 mg/dl], basato sulle caratteristiche al basale) sono stati randomizzati al trattamento con ezetimibe 10 mg o placebo in aggiunta alla terapia in corso con atorvastatina.

All'interno della popolazione di pazienti trattati con statine, che al basale non raggiungevano l'obiettivo di C-LDL (~82%), l'obiettivo di C-LDL è stato conseguito da un numero significativamente maggiore di pazienti nel gruppo trattato con ezetimibe rispetto al gruppo trattato con placebo, 72% vs. 19%. Le corrispondenti riduzioni dei livelli di C-LDL sono risultate significativamente differenti (25% e 4% per ezetimibe vs placebo, rispettivamente). Inoltre, ezetimibe aggiunto ad una terapia a base di statine, ha ridotto significativamente i valori di C-totale, Apo B, TG e aumentato C-HDL, rispetto al placebo.

Ezetimibe o il placebo, aggiunto alla terapia con statine, ha ridotto il valore mediano di proteina C-reattiva del 10% o dello 0% dal basale, rispettivamente.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'ipercolesterolemia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC è stato dimostrato essere bioequivalente alla co-somministrazione di dosi corrispondenti di ezetimibe e atorvastatina in compresse.

Assorbimento

Ezetimibe

A seguito di somministrazione orale, ezetimibe è rapidamente assorbito e coniugato ampiamente al glucuronide fenolico farmacologicamente attivo (ezetimibe-glucuronide). I valori medi delle concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) si osservano entro 1-2 ore per ezetimibe-glucuronide e 4-12 ore per ezetimibe. La biodisponibilità assoluta di ezetimibe non può essere determinata poiché il composto è virtualmente insolubile in un mezzo acquoso adatto per un'iniezione.

La somministrazione concomitante di cibo (pasti ad alto contenuto di grassi o non grassi) non ha avuto effetto sulla biodisponibilità orale di ezetimibe somministrato come compresse da 10 mg.

Atorvastatina

Atorvastatina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale; le concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) si osservano entro 1-2 ore. L'entità dell'assorbimento aumenta in modo proporzionale alla dose di atorvastatina. Dopo somministrazione orale, atorvastatina compresse rivestite con film ha una biodisponibilità dal 95% al 99% rispetto alla soluzione orale. La biodisponibilità assoluta di atorvastatina è circa del 12% e la disponibilità sistemica dell'attività degli inibitori dell'HMG-CoA reductasi è circa del 30%. La bassa disponibilità sistemica è attribuita alla clearance presistemica a livello della mucosa gastrointestinale e/o al metabolismo epatico di primo passaggio.

Distribuzione

Ezetimibe

Ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide sono legati alle proteine plasmatiche rispettivamente nella misura del 99,7 % e dell'88-92 %.

Atorvastatina

Il volume medio di distribuzione di atorvastatina è di circa 381 L. Atorvastatina è legata in misura ≥ 98 % alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Ezetimibe

Ezetimibe è metabolizzato principalmente nell'intestino tenue e nel fegato attraverso la coniugazione a glucuronide (una reazione di fase II) con successiva escrezione biliare. È stato osservato un minimo metabolismo ossidativo (una reazione di fase I) in tutte le specie valutate. Ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide sono i principali composti farmacoderivati rinvenuti nel plasma e costituiscono rispettivamente il 10-20 % e l'80-90% circa della quantità totale di farmaco presente nel plasma. Ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide sono entrambi eliminati lentamente dal plasma con evidenza di significativo ricircolo enteroepatico. L'emivita di ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide è di circa 22 ore,

Atorvastatina

Atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 in derivati orto- e paraidrossilati e in vari prodotti di beta-ossidazione. A parte altre vie, questi prodotti sono ulteriormente metabolizzati mediante glucuronidazione. *In vitro*, l'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi mediante metaboliti orto- e paraidrossilati è equivalente a quella di atorvastatina. Circa il 70 % dell'attività inibitoria in circolo per l'HMG-CoA reduttasi è attribuito ai metaboliti attivi.

Eliminazione

Ezetimibe

A seguito di somministrazione orale di ^{14}C -ezetimibe (20 mg) nell'uomo, l'ezetimibe totale era di circa il 93 % della radioattività plasmatica totale. Circa il 78% e l'11% della radioattività somministrata è stato rinvenuto nelle feci e nelle urine, rispettivamente, nel corso di un periodo di raccolta dei campioni di 10 giorni. Dopo 48 ore, non vi erano livelli rilevabili di radioattività nel plasma.

Atorvastatina

Atorvastatina è eliminata principalmente nella bile in seguito a metabolismo epatico e/o extraepatico. Tuttavia, il medicinale non sembra essere oggetto di un significativo ricircolo enteroepatico. L'emivita di eliminazione plasmatica media di atorvastatina nell'uomo è di circa 14 ore. L'emivita dell'attività inibitoria per l'HMG-CoA reduttasi va da circa 20 a 30 ore a causa del contributo dei metaboliti attivi.

L'atorvastatina è un substrato dei trasportatori epatici, del polipeptide organico trasportatore di anioni 1B1 (OATP1B1) e del trasportatore 1B3 (OATP1B3). I metaboliti dell'atorvastatina sono substrati di OATP1B1. L'atorvastatina è anche identificata come substrato dei trasportatori di efflusso glicoproteina P (P-gp) e proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP), che può limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare dell'atorvastatina.

Anziani

Ezetimibe

Le concentrazioni plasmatiche dell'ezetimibe totale sono all'incirca 2 volte maggiori negli anziani (≥ 65 anni) rispetto ai giovani (18-45 anni). La riduzione dei livelli di C-LDL e il profilo di sicurezza sono paragonabili fra individui anziani e giovani trattati con ezetimibe.

Atorvastatina

Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono più elevate negli anziani sani rispetto agli adulti giovani, mentre gli effetti sul profilo lipidico sono risultati comparabili a quelli osservati in popolazioni di pazienti più giovani.

Compromissione epatica

Ezetimibe

A seguito della somministrazione di una dose singola di 10 mg di ezetimibe, l'AUC media per ezetimibe totale è aumentata di circa 1,7 volte nei pazienti con compromissione epatica lieve (punteggio di Child-Pugh 5 o 6), rispetto ai soggetti sani. In uno studio di 14 giorni a dose multipla (10 mg/die) in pazienti con compromissione epatica moderata (punteggio di Child-Pugh da 7 a 9), l'AUC media per ezetimibe totale è aumentata di circa 4 volte al giorno 1 e al giorno 14, rispetto ai soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve. A causa degli effetti sconosciuti dell'aumentata esposizione a ezetimibe in pazienti con compromissione epatica moderata o grave (punteggio di Child-Pugh > 9), ezetimibe non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Atorvastatina

Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono marcatamente aumentate (di circa 16 volte per quanto concerne la C_{max} e di circa 11 volte per quanto concerne l'AUC) in pazienti con epatopatia alcolica cronica (Child-Pugh B).

Compromissione renale

Ezetimibe

Dopo una singola dose da 10 mg di ezetimibe in pazienti con malattia renale grave (n=8; CrCl media ≤ 30 mL/min/1,73 m²), l'AUC media per ezetimibe totale è aumentata di circa 1,5 volte rispetto a soggetti sani (n=9).

Questo risultato non è considerato clinicamente significativo. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con ridotta funzionalità renale.

Un ulteriore paziente in questo studio (sottoposto a trapianto renale e trattato con terapia farmacologica multipla, comprendente ciclosporina) ha avuto un'esposizione a ezetimibe totale maggiore di 12 volte.

Atorvastatina

La malattia renale non ha alcuna influenza sulle concentrazioni plasmatiche o sugli effetti sul profilo lipidico di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi.

Genere

Ezetimibe

Le concentrazioni plasmatiche di ezetimibe totale sono leggermente maggiori (20% circa) nelle donne rispetto agli uomini. La riduzione del C-LDL e il profilo di sicurezza sono paragonabili in uomini e donne trattati con ezetimibe.

Atorvastatina

Le concentrazioni di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi nelle donne sono diverse da quelle osservate negli uomini (nella donna: valori più elevati del 20% circa per quanto riguarda la C_{max} e più bassi del 10% circa per quanto riguarda l'AUC). Queste differenze si sono dimostrate prive di significatività clinica, non avendo prodotto differenze clinicamente significative negli effetti sul profilo lipidico tra uomini e donne.

Polimorfismo SLCO1B1

Atorvastatina

La captazione epatica di tutti gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, atorvastatina inclusa, coinvolge il trasportatore OATP1B1. Nei pazienti con polimorfismo SLCO1B1 c'è un rischio di un'aumentata esposizione all'atorvastatina, che può indurre un aumento del rischio di rhabdmiolisi (vedere paragrafo 4.4). Il polimorfismo del gene codificante per OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) è associato a un'esposizione ad atorvastatina (AUC) 2,4 volte più elevata rispetto agli individui che non presentano questa variante genotipica (c.521TT). In questi pazienti è possibile anche una compromissione genetica della captazione epatica di atorvastatina. Le possibili conseguenze sull'efficacia non sono note.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC

Negli studi di co-somministrazione con ezetimibe e statine gli effetti tossici osservati sono stati essenzialmente quelli tipicamente associati alle statine. Alcuni degli effetti tossici sono stati più pronunciati di quelli osservati nel corso del trattamento con sole statine. Ciò viene attribuito alle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nella terapia di co-somministrazione. Nessuna di queste interazioni si è verificata negli studi clinici. Nei ratti le miopatie si sono verificate solo dopo esposizione a dosi che sono state notevolmente più alte della dose terapeutica umana. (circa 20 volte il livello di AUC per le statine e da 500 a 2000 volte il livello di AUC per i metaboliti attivi).

In una serie di saggi *in vivo* e *in vitro*, ezetimibe, somministrato da solo o in associazione con atorvastatina, non ha mostrato potenziale genotossico.

La somministrazione concomitante di ezetimibe e statine non è risultata teratogena nei ratti. In femmine di coniglio gravide è stata osservata una bassa incidenza di deformità scheletriche (fusione delle vertebre caudali e toraciche, riduzione del numero di vertebre caudali).

Ezetimibe

Studi sulla tossicità cronica di ezetimibe condotti sugli animali non hanno identificato organi bersaglio per gli effetti tossici. In cani trattati per quattro settimane con ezetimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/die) la concentrazione di colesterolo nella bile cistica è aumentata da un fattore di 2,5 a 3,5. Tuttavia, in uno studio di un anno su cani trattati con dosi fino a 300 mg/kg/die non è stato osservato un aumento dell'incidenza di colelitiasi o di altri effetti epatobiliari. La significatività di questi dati per l'uomo non è nota. Non può essere escluso un rischio di litogenesi associato all'uso terapeutico di ezetimibe.

I test di carcinogenicità a lungo termine su ezetimibe sono stati negativi.

L'ezetimibe non ha avuto effetto sulla fertilità dei ratti maschio o femmina, non è risultato teratogenico nei ratti o nei conigli, né ha avuto effetti sullo sviluppo prenatale o postnatale. L'ezetimibe ha attraversato la barriera placentare in femmine di ratto e di coniglio gravide, trattate con dosi multiple di 1.000 mg/kg/die. La somministrazione concomitante di ezetimibe con lovastatina ha prodotto un incremento di effetti embriofetali.

Atorvastatina

Atorvastatina ha mostrato un potenziale mutageno e clastogenico negativo in una batteria di 4 test *in vitro* e 1 saggio *in vivo*. Atorvastatina non è risultata essere cancerogena nei ratti, ma nei topi trattati con alte dosi (tali da produrre un'AUC_{0-24 h} da 6 a 11 volte più elevata rispetto a quella raggiunta nell'uomo alla dose più alta raccomandata) sono stati evidenziati adenomi epatocellulari in esemplari di sesso maschile e carcinomi epatocellulari in esemplari di sesso femminile.

Ci sono evidenze derivanti dagli studi sperimentali condotti su animali, che gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi possano alterare lo sviluppo embrionale o fetale. Nei ratti, nei conigli e nei cani atorvastatina non ha prodotto effetti sulla fertilità e

non ha mostrato potenziale teratogeno, tuttavia, è stata osservata tossicità fetale nei ratti e nei conigli con dosi tossiche per la madre. Lo sviluppo della prole di ratto è risultato ritardato e la sopravvivenza postnatale è apparsa ridotta con l'esposizione delle madri a dosi elevate di atorvastatina. Nei ratti ci sono state evidenze di trasferimento placentare. Nei ratti, le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina sono simili a quelle riscontrate nel latte. Non è noto se atorvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Carbonato di Calcio (E170)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Polisorbato 80 (E433)
Croscarmellosa sodica (E468)
Zucchero Sfere
Talco (E553B)
Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina (E460(i))
Idrossi propil cellulosa a bassa sostituzione (E463)
Povidone (E1201)
Sodio laurilsolfato (E487)
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento della capsula:

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC 10 mg/10 mg capsule rigide:

Testa: Titanio diossido (E171), Ossido di ferro giallo (E172), Ossido di ferro rosso (E172), Ossido di ferro nero (E172), Gelatina (E441)

Corpo: Titanio diossido (E171), Ossido di ferro giallo (E172), Gelatina (E441)

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC 10 mg/20 mg capsule rigide:

Testa: Titanio diossido (E171), Ossido di ferro rosso (E172), Gelatina (E441)

Corpo: Titanio diossido (E171), Ossido di ferro giallo (E172), Gelatina (E441)

EZETIMIBE E ATORVASTATINA DOC 10 mg/40 mg capsule rigide:

Testa: Titanio diossido (E171), Ossido di ferro giallo (E172), Ossido di ferro rosso (E172), Ossido di ferro nero (E172), Gelatina (E441)

Corpo: Titanio diossido (E171), Ossido di ferro giallo (E172), Gelatina (E441)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperature inferiori ai 30 °C nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister OPA/Al/PVC//Al da 30 capsule rigide confezionati in astucci di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l.

Via Turati 40

20121 Milano

Italia

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

048574014 - "10 MG/10 mg CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
048574026 - "10 MG/20 mg CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
048574038 - "10 MG/40 mg CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Agosto 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2022