RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC 5 mg/10 mg compresse
ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC 10 mg/10 mg compresse
ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC 20 mg/10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC 5 mg/10 mg compresse
Ogni compressa contiene 5 mg di rosuvastatina (come sale di calcio) e 10 mg di ezetimibe
Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 243,89 mg.
ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC 10 mg/10 mg compresse
Ogni compressa contiene 10 mg di rosuvastatina (come sale di calcio) e 10 mg di ezetimibe
Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 238,69 mg
ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC 20 mg/10 mg compresse
Ogni compressa contiene 20 mg di rosuvastatina (come sale di calcio) e 10 mg di ezetimibe
Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 228,29 mg.

Ogni compressa contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC 5 mg/10 mg compresse: compressa di colore bianco o quasi bianco, rotonda, piatta, con impresso "**E2**" su un lato e **"2"** sull'altro lato. Il diametro della compressa è di 10 mm.
ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC 10 mg/10 mg compresse: compressa di colore bianco o quasi bianco, ovale, biconvessa, con impresso "**E1**" su un lato e **"1"** sull'altro lato. Le dimensioni della compressa sono 15 mm x 7 mm.
ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC 20 mg/10 mg compresse: compressa di colore bianco o quasi bianco, rotonda, biconvessa. Il diametro della compressa è di 11 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia primaria
ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC è indicato come aggiunta alla dieta per il trattamento dell'ipercolesterolemia primaria, e come terapia sostitutiva in pazienti adulti adeguatamente controllati con i singoli principi attivi somministrati contemporaneamente allo stesso dosaggio come in una combinazione a dosaggio fisso, ma come prodotti separati.

Prevenzione di eventi cardiovascolari
ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC è indicato per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari come terapia sostitutiva in pazienti con malattia coronarica (CHD) e storia di sindrome coronarica acuta (ACS), che sono adeguatamente controllati con i singoli principi attivi somministrati contemporaneamente allo stesso dosaggio come in una combinazione a dosaggio fisso, ma come prodotti separati.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC è indicato in pazienti adulti la cui ipercolesterolemia è adeguatamente controllata con preparazioni monocomponenti somministrate separatamente alla stessa dose della combinazione raccomandata.
Il paziente deve essere sottoposto ad una dieta ipolipidica appropriata, che deve essere mantenuta anche durante il trattamento con ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC.
ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC compresse non è adatto per la terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento della dose, se necessario, deve essere effettuato solo con i monocomponenti e dopo aver impostato il dosaggio corretto è possibile il passaggio alla combinazione a dose fissa del dosaggio appropriato.

La dose giornaliera raccomandata è di una compressa al giorno assunta con o senza cibo.
ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC non è indicato per quei pazienti che richiedono un dosaggio di 40 mg di rosuvastatina.

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

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC nei soggetti di età inferiore a 18 anni non è stata

ancora stabilita. I dati al momento disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2 ma non può essere formulata alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Anziani
Nei pazienti con età superiore a 70 anni, la dose iniziale raccomandata di rosuvastatina è di 5 mg (vedere paragrafo 4.4). L'inizio del trattamento o l'aggiustamento della dose, se necessario, deve essere effettuato solo con i monocomponenti e dopo aver impostato il dosaggio corretto è possibile il passaggio alla combinazione a dose fissa del dosaggio appropriato.

Dosaggio in pazienti con insufficienza renale
Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale lieve o moderata.
Nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina < 60 ml/min) la dose iniziale raccomandata di rosuvastatina è di 5 mg.
La combinazione a dosaggio fisso non è adatta per una terapia iniziale. I preparati monocomponenti devono essere utilizzati per iniziare il trattamento o per modificare la dose.
L'uso di ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC in pazienti con danno renale grave è controindicato a tutte le dosi (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Dosaggio in pazienti con compromissione della funzionalità epatica
Non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio nei pazienti con lieve insufficienza epatica (punteggio Child-Pugh da 5 a 6). Il trattamento con ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC non è raccomandato nei pazienti con insufficienza epatica moderata (punteggio Child-Pugh da 7 a 9) o grave (punteggio Child-Pugh superiore a 9), (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC è controindicato nei pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

Etnia
Un'aumentata esposizione sistemica di rosuvastatina è stata osservata nei soggetti asiatici (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). In questi pazienti la dose iniziale raccomandata di rosuvastatina è di 5 mg.
L'associazione a dosaggio fisso non è adatta per una terapia iniziale. I preparati monocomponenti devono essere utilizzati per iniziare il trattamento o per modificare la dose.

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

Dosaggio nei pazienti con fattori predisponenti alla miopatia
La dose iniziale raccomandata per i pazienti con fattori predisponenti alla miopatia è di 5 mg di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4).
La combinazione a dosaggio fisso non è adatta per una terapia iniziale. I preparati monocomponenti devono essere utilizzati per iniziare il trattamento o per modificare la dose.

Terapia concomitante
La rosuvastatina è un substrato per diverse proteine di trasporto (ad es. OATP1B1 e BCRP).
Il rischio di miopatia (inclusa la rabdomiolisi) è maggiore quando ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC viene somministrato in concomitanza con determinati medicinali, che possono aumentare la concentrazione plasmatica di rosuvastatina a causa delle interazioni con queste proteine di trasporto (ad es. ciclosporina e certi inibitori delle proteasi che includono combinazioni di ritonavir con atazanavir, lopinavir, e/o tipranavir; vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Quando possibile, devono essere presi in considerazione medicinali alternativi, e, se necessario, la temporanea interruzione della terapia con ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC. In situazioni in cui la co-somministrazione di questi medicinali con ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC è inevitabile, il beneficio e il rischio del trattamento concomitante e gli adeguamenti del dosaggio di rosuvastatina devono essere considerati con attenzione (vedere paragrafo 4.5).

<u>Modo di somministrazione</u>
Per uso orale.
ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC compresse deve essere assunto una volta al giorno, alla stessa ora, a stomaco vuoto o pieno. La compressa deve essere inghiottita intera con un bicchiere d'acqua.

4.3 Controindicazioni

ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC compresse è controindicato:
- in pazienti con ipersensibilità ai principi attivi rosuvastatina ed ezetimibe o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- in pazienti con malattia epatica in fase attiva, inclusi inspiegabili, persistenti aumenti dei livelli delle transaminasi sieriche e qualsiasi aumento delle transaminasi sieriche oltre 3 volte il limite superiore di normalità (ULN);
- in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min);
- in pazienti con miopatia;
- in pazienti trattati contemporaneamente con ciclosporina;
- durante la gravidanza e l'allattamento e nelle donne in età fertile che non usano idonee misure contraccettive.

(vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti a carico della muscolatura scheletrica

Nei pazienti trattati con rosuvastatina, a tutte le dosi ed in particolare alle dosi maggiori di 20 mg, sono stati riportati effetti a carico della muscolatura scheletrica, ad es. mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiolisi. Casi di miopatia e rabdomiolisi sono stati riportati anche con la somministrazione di ezetimibe nella fase post-marketing. Sono stati riportati casi molto rari di rabdomiolisi con l'uso di ezetimibe in monoterapia e con l'aggiunta di ezetimibe ad altri agenti noti per aumentare il rischio di questa patologia. Se si sospetta un caso di miopatia in base a sintomi muscolari o essa viene confermata dai livelli di creatinchinasi, l'ezetimibe, le statine e qualunque agente conosciuto per essere associato ad alti rischi di rabdomiolisi, deve essere interrotto immediatamente.
I pazienti sono invitati a riportare prontamente qualunque dolore muscolare inspiegato, indolenzimento o debolezza (vedere paragrafo 4.8).

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

Dosaggio della creatinchinasi

Il dosaggio della creatinchinasi (CK) non deve essere misurato dopo intensa attività fisica o in presenza di una possibile altra causa di aumento della CK che possa confondere l'interpretazione del risultato. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al valore basale (> 5xULN, oltre 5 volte il limite superiore alla norma), deve essere effettuato un test di conferma entro 5-7 giorni. Qualora tale test confermasse un valore basale di CK > 5xULN il trattamento non deve essere iniziato.

Prima del trattamento

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

- danno renale;
- ipotiroidismo;
- storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie;
- storia pregressa di tossicità muscolare con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi o fibrati;
- abuso di alcool;
- età > 70 anni;
- casi in cui si può verificare un aumento dei livelli plasmatici (vedere paragrafo 5.2);
- uso concomitante di fibrati.

In questi pazienti il rischio correlato al trattamento deve essere considerato in rapporto al possibile beneficio ed è raccomandato il monitoraggio clinico. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al baseline (> 5xULN), il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento

Si deve chiedere ai pazienti di comunicare immediatamente la comparsa di dolore muscolare, debolezza o crampi inspiegabili, in particolar modo se associati a malessere o febbre. In questi pazienti devono essere misurati i livelli di CK. Il trattamento deve essere interrotto in caso di aumenti rilevanti di CK (> 5xULN) o se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani (anche se i livelli di CK sono ≤ 5xULN).
Nei pazienti asintomatici non è necessario il monitoraggio di routine dei livelli di CK.
Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (*Immune-Mediated Necrotizing Myopathy,* IMNM) durante o dopo il trattamento con statine, inclusa la rosuvastatina. L'IMNM è caratterizzata clinicamente da debolezza muscolare prossimale e da creatinchinasi sierica elevata, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.
La somministrazione contemporanea di rosuvastatina ed altri farmaci in un piccolo numero di pazienti trattati negli studi clinici, non ha evidenziato un aumento degli effetti a carico della muscolatura scheletrica. Tuttavia, nei pazienti sottoposti a terapia con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi somministrati insieme a derivati dell'acido fibrico, compreso gemfibrozil, ciclosporina, acido nicotinico, antifungini azolici, inibitori delle proteasi e antibiotici macrolidi, si è registrato un aumento dell'incidenza di miosite e di miopatia. Gemfibrozil aumenta il rischio di miopatia quando viene somministrato in concomitanza con alcuni inibitori della HMG-CoA reduttasi. Pertanto, la combinazione di ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC e gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio, in termini di ulteriori modifiche dei livelli lipidici, ottenibile con l'uso combinato di ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC con fibrati o niacina deve essere attentamente valutato in relazione ai potenziali rischi che tali combinazioni comportano.
ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC 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 fino alla rabdomiolisi (per esempio sepsi, ipotensione, interventi chirurgici maggiori, traumi, gravi disturbi metabolici, endocrini ed elettrolitici o convulsioni non controllate).

Effetti a carico del fegato

In studi clinici controllati in cui i pazienti venivano trattati con ezetimibe ed una statina, sono stati osservati aumenti consecutivi delle transaminasi (≥ 3 volte il limite superiore della norma [ULN]). Si raccomanda di eseguire un test di funzionalità epatica 3 mesi dopo l'inizio del trattamento con rosuvastatina. Il trattamento con la rosuvastatina deve essere interrotto o la dose ridotta se il livello delle transaminasi sieriche risulta essere 3 volte maggiore il normale limite

superiore.
Nei pazienti con ipercolesterolemia secondaria, causata da ipotiroidismo o sindrome nefrosica, la patologia primaria deve essere trattata prima di iniziare la terapia con ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC.
ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC non è raccomandato nei pazienti con moderata o grave insufficienza epatica in quanto gli effetti dell'aumento dell'esposizione ad ezetimibe non sono noti (vedere paragrafo 5.2).

Effetti a carico del rene
In pazienti trattati con alte dosi di rosuvastatina, 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 e che nella maggior parte dei casi è stata transitoria e intermittente. La proteinuria non è risultata predittiva di danno renale acuto o progressivo (vedere paragrafo 4.8).

Acido fusidico
ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC non deve essere somministrato insieme a formulazioni sistemiche a base di acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso di acido fusidico è considerato indispensabile, il trattamento con le statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati segnalati casi di rabdomiolisi (alcuni fatali) in pazienti che hanno ricevuto una combinazione di acido fusidico e statine (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere avvisati di consultare immediatamente il medico in caso di sintomi di debolezza muscolare, dolore o sensibilità. La terapia con statine può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali, qualora sia necessario l'acido fusidico sistemico prolungato, ad esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretto controllo medico.

Etnia
Gli studi di farmacocinetica di rosuvastatina dimostrano un aumento all'esposizione nei soggetti asiatici confrontati con i caucasici (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

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

Malattia polmonare interstiziale
Sono stati riportati casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale con alcune statine, specialmente durante terapie a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Questa si può manifestare con dispnea, tosse non produttiva e peggioramento dello stato di salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente stia sviluppando malattia polmonare interstiziale, la terapia con statine deve essere interrotta.

Diabete mellito
Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6 – 6,9 mmol/L, BMI > 30kg/m^2, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con linee guida nazionali.
Nello studio JUPITER, la frequenza complessiva riportata di diabete mellito è stata 2,8% nel gruppo trattato con rosuvastatina e 2,3% nel gruppo trattato con placebo, soprattutto nei pazienti con glicemia a digiuno 5,6 – 6,9 mmol/L.

Fibrati
Non sono state stabilite sicurezza ed efficacia di ezetimibe somministrata con fibrati.
Se si sospetta colelitiasi nei pazienti che assumono ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC con fenofibrato, sono indicati esami della colecisti ed il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Anticoagulanti
Se ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC viene aggiunto a warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico o a fluindione, l'International Normalized Ratio (INR) deve essere appropriatamente monitorato (vedere paragrafo 4.5).

Ciclosporina
Vedere paragrafi 4.3 e 4.5.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC nei soggetti di età inferiore a 18 anni non è stata ancora stabilita, perciò il suo uso non è raccomandato in questo gruppo di pazienti.

Intolleranza al lattosio
ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

Malattie epatiche e alcool
ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC deve essere usato con cautela in pazienti che consumano eccessive quantità di alcool e/o hanno precedenti esperienze di malattie epatiche.

Gravi reazioni avverse cutanee
Gravi reazioni avverse cutanee, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che potrebbero essere pericolose per la vita o fatali, sono state riportate con rosuvastatina. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi di reazioni cutanee gravi e devono essere attentamente monitorati. Se compaiono segni e sintomi indicativi di questa reazione, ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC deve essere interrotto immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.
Se il paziente ha sviluppato una reazione grave come SJS o DRESS con l'uso del ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC il trattamento con ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC non deve essere riavviato in questo paziente in nessun momento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Controindicazioni
Ciclosporina: durante il trattamento concomitante con rosuvastatina e ciclosporina i valori di AUC di rosuvastatina sono stati, in media, 7 volte superiori a quelli osservati nei volontari sani (vedere paragrafo 4.3).
ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC è controindicato nei pazienti trattati contemporaneamente con ciclosporina (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante di rosuvastatina e di ciclosporina non ha avuto effetti sulla concentrazione plasmatica di ciclosporina.
In uno studio su otto pazienti post-trapianto renale con clearance della creatinina >50 ml/min a dosaggi stabili di ciclosporina, la somministrazione di una dose singola di 10 mg di ezetimibe ha dato luogo ad un incremento di 3,4 volte (range 2,3 – 7,9 volte) della AUC media per l'ezetimibe totale rispetto ad una popolazione sana di controllo proveniente da un altro studio (n=17) trattata solo con ezetimibe.
In uno studio differente, un paziente con trapianto renale con insufficienza renale grave in terapia con ciclosporina e con diversi altri medicinali, ha mostrato un'esposizione all'ezetimibe totale superiore di 12 volte a quella dei relativi controlli trattati con ezetimibe da solo.
In uno studio di crossover a due periodi su 12 individui sani la somministrazione giornaliera di 20 mg di ezetimibe per 8 giorni con una dose singola di 100 mg di ciclosporina al settimo giorno ha dato luogo ad un aumento medio del 15% della AUC della ciclosporina (intervallo compreso tra una diminuzione del 10% ed un aumento del 51%) rispetto ad una dose singola di 100 mg di ciclosporina assunta da sola.
Non è stato condotto uno studio controllato sull'effetto della somministrazione concomitante di ezetimibe sull'esposizione alla ciclosporina in pazienti con trapianto renale.

Combinazioni non raccomandate
Inibitori delle proteasi: sebbene non sia noto l'esatto meccanismo dell'interazione, l'uso concomitante degli inibitori delle proteasi può aumentare fortemente l'esposizione a rosuvastatina (vedere Tabella 1). Per esempio, in uno studio di farmacocinetica, la somministrazione contemporanea nei volontari sani di 10 mg di rosuvastatina ed una combinazione di due inibitori delle proteasi (300 mg di atazanavir/100 mg di ritonavir) è stata associata con un aumento approssimativo rispettivamente di tre volte e sette volte dell'AUC e della C_{max} di rosuvastatina allo steady-state. L'uso concomitante di rosuvastatina e alcune combinazioni di inibitori delle proteasi può essere preso in considerazione dopo un'attenta valutazione degli aggiustamenti della dose di rosuvastatina sulla base dell'aumento previsto dell'esposizione alla rosuvastatina (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5-Tabella 1).
L'associazione non è adatta per una terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento della dose, se necessario, deve essere effettuato solo con i monocomponenti e dopo aver impostato il dosaggio corretto è possibile il passaggio alla combinazione a dose fissa del dosaggio appropriato.

Inibitori delle proteine di trasporto: la rosuvastatina è un substrato per alcune proteine di trasporto inclusi il trasportatore di assorbimento epatico OATP1B1 e il trasportatore di efflusso BCRP. La somministrazione concomitante di ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC con medicinali che sono inibitori di queste proteine di trasporto può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina e un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e la Tabella 1 al paragrafo 4.5).

Gemfibrozil e altri prodotti ipolipemizzanti: l'uso concomitante di rosuvastatina e gemfibrozil ha provocato un aumento di 2 volte della C_{max} e AUC di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4).
Sulla base di dati ottenuti da studi specifici di interazione, non sono attese interazioni farmacocinetiche rilevanti con fenofibrato, tuttavia possono verificarsi interazioni farmacodinamiche. Gemfibrozil, fenofibrato, altri fibrati e dosi ipolipemizzanti (uguali o superiori a 1g/die) di niacina (acido nicotinico) aumentano il rischio di miopatia quando somministrati in concomitanza con inibitori della HMG-CoA reduttasi, probabilmente perché possono causare miopatia anche quando vengono somministrati da soli.

Nei pazienti che assumono fenofibrato ed ezetimibe il medico deve tenere in considerazione il possibile rischio di colelitiasi e di malattie della colecisti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se si sospetta la colelitiasi in un paziente trattato con ezetimibe e fenofibrato, sono indicati esami della colecisti ed il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8).
La somministrazione concomitante di fenofibrato o gemfibrozil ha aumentato moderatamente le concentrazioni totali di ezetimibe (circa 1,5 e 1,7 volte rispettivamente).
La somministrazione concomitante di ezetimibe con altri fibrati non è stata studiata.
I fibrati possono aumentare l'escrezione di colesterolo nella bile che porta alla colelitiasi. In studi sull'animale, l'ezetimibe ha talvolta aumentato il colesterolo nella bile della colecisti ma non in tutte le specie (vedere paragrafo 5.3). Un rischio di litogenesi associato all'uso terapeutico di ezetimibe non può essere escluso.

Acido Fusidico: il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico e statine. Il meccanismo di questa interazione (farmacodinamico o farmacocinetico, o entrambi) è ancora sconosciuto. Sono stati riportati casi di rabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) nei pazienti trattati con questa associazione.
Se il trattamento con acido fusidico sistemico è necessario, il trattamento con rosuvastatina deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico (vedere anche paragrafo 4.4).

Altre interazioni
Antiacidi: la somministrazione contemporanea di rosuvastatina e di una sospensione di antiacidi contenente alluminio e idrossido di magnesio ha provocato una diminuzione della concentrazione plasmatica di rosuvastatina di circa il 50%. Questo effetto risultava attenuato quando gli antiacidi venivano somministrati due ore dopo rosuvastatina. La rilevanza clinica di tale interazione non è stata studiata.
La somministrazione concomitante di antiacidi ha diminuito il tasso di assorbimento di ezetimibe ma non ha avuto effetto sulla biodisponibilità di ezetimibe. Tale diminuzione di assorbimento non è considerata significativa dal punto di vista clinico.

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

Enzimi del citocromo P450: i risultati degli studi condotti *in vitro* e *in vivo* dimostrano che rosuvastatina non è né un inibitore né un induttore degli isoenzimi del citocromo P450. Inoltre, la rosuvastatina non è un buon substrato per questi isoenzimi. Pertanto, non sono attese interazioni tra farmaci derivanti dal metabolismo mediato dal citocromo P450. Non si sono osservate interazioni clinicamente rilevanti tra rosuvastatina e fluconazolo (un inibitore di CYP2C9 e CYP3A4) o ketoconazolo (un inibitore di CYP2A6 e CYP3A4).
In studi preclinici, è stato dimostrato che ezetimibe non induce gli enzimi del citocromo P450 coinvolti nel metabolismo dei farmaci. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative fra l'ezetimibe ed i farmaci soggetti a metabolismo da parte dei citocromi P450, 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4, o N-acetiltransferasi.

Antagonisti della vitamina K: come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC in pazienti sottoposti a terapia concomitante con antagonisti della vitamina K (ad esempio warfarin o altri anticoagulanti cumarinici) può provocare un aumento dei valori di INR (International Normalized Ratio). La sospensione del trattamento o una riduzione del dosaggio di ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC può comportare una diminuzione dell'INR. In queste situazioni, è opportuno effettuare un monitoraggio appropriato dell'INR.
La somministrazione concomitante di ezetimibe (10 mg in mono somministrazione giornaliera) non ha avuto effetti significativi sulla biodisponibilità di warfarin e sul tempo di protrombina in uno studio su dodici uomini adulti sani. Vi sono state tuttavia segnalazioni post-marketing di incrementi dell'INR in pazienti che avevano aggiunto ezetimibe al warfarin e al fluindione. Se ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC viene aggiunto al warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico o al fluindione, il valore dell'INR deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.4).

*Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva: l'*uso contemporaneo di rosuvastatina e di contraccettivi orali ha causato un aumento delle concentrazioni plasmatiche (AUC) di etinilestradiolo e di norgestrel rispettivamente del 26% e 34%. Tale aumento dei livelli plasmatici deve essere tenuto in considerazione nella scelta delle dosi di contraccettivo orale. Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti che assumono contemporaneamente rosuvastatina e farmaci per la terapia ormonale sostitutiva e pertanto un effetto simile non può essere escluso. Tuttavia, negli studi clinici tale combinazione è stata ampiamente utilizzata nelle donne ed è risultata ben tollerata.
In studi clinici di interazione, l'ezetimibe non ha avuto effetti sulla farmacocinetica dei contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel).

Colestiramina: la somministrazione concomitante di colestiramina ha diminuito la media dell'area sotto la curva (AUC) dell'ezetimibe totale (ezetimibe + ezetimibe-glucuronide) di circa il 55%. L'ulteriore riduzione del colesterolo lipoproteico a bassa densità (C-LDL) dovuta all'aggiunta di ezetimibe alla colestiramina può essere diminuita da questa interazione (vedere paragrafo 4.2).

Ezetimibe: l'uso concomitante di 10 mg di rosuvastatina e 10 mg di ezetimibe ha comportato un aumento di 1,2 volte dell'AUC di rosuvastatina in soggetti ipercolesterolemici (Tabella 1). Non è possibile escludere un'interazione farmacodinamica, in termini di eventi avversi, tra rosuvastatina ed ezetimibe (vedere paragrafo 4.4). Il rischio di questi eventi può pertanto essere aumentato con l'uso concomitante di ezetimibe e rosuvastatina. Si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti.

Ticagrelor: Ticagrelor può causare insufficienza renale e può influenzare l'escrezione renale di rosuvastatina, aumentando il rischio di accumulo di rosuvastatina. In alcuni casi, la cosomministrazione di ticagrelor e rosuvastatina ha determinato una diminuzione della funzionalità renale, un aumento del livello di CPK e rabdomiolisi. La funzionalità renale e il controllo della CPK sono raccomandati durante l'uso concomitante di ticagrelor e rosuvastatina.

Altri farmaci: sulla base di dati ottenuti da studi specifici di interazione, non sono attese interazioni clinicamente rilevanti tra la rosuvastatina e la digossina.
In studi clinici di interazione l'ezetimibe non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di dapsone, destrometorfano, digossina, glipizide, tolbutamide o midazolam nel corso della somministrazione concomitante. La cimetidina, in somministrazione concomitante con ezetimibe non ha avuto effetto sulla biodisponibilità di ezetimibe.

Interazioni che richiedono aggiustamenti della dose di rosuvastatina (vedere anche Tabella 1): quando è necessario somministrare contemporaneamente rosuvastatina con altri medicinali noti per aumentare l'esposizione alla rosuvastatina, le dosi di rosuvastatina devono essere adattate. Iniziare con una dose giornaliera di rosuvastatina da 5 mg se il previsto aumento dell'esposizione (AUC) è approssimativamente di 2 volte o superiore. La dose massima giornaliera di rosuvastatina deve essere adeguata in modo che l'esposizione attesa alla rosuvastatina non superi quella che si avrebbe verosimilmente con una dose da 40 mg al giorno di rosuvastatina assunta senza medicinali potenzialmente interagenti, ad esempio una dose da 20 mg di rosuvastatina con gemfibrozil (aumento di 1,9 volte), e una dose da 10 mg di rosuvastatina con combinazione di atazanavir/ritonavir (aumento di 3,1 volte).

Tabella 1. Effetto della co-somministrazione di medicinali sull'esposizione di rosuvastatina (AUC; in ordine decrescente di grandezza) da studi clinici pubblicati

Regime posologico di interazione farmacologica	Regime posologico di rosuvastatina	Modifica dell'AUC* di rosuvastatina
Ciclosporina 75 mg BID fino a 200 mg BID, 6 mesi	10 mg OD, 10 giorni	7.1-volte↑
Regorafenib 160 mg, una volta al giorno, 14 giorni	5 mg dose singola	3.8-volte↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 giorni	10 mg, dose singola	3.1- volte ↑
Velpatasvir 100 mg una volta al giorno	10 mg, dose singola	2.7-volte↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/Ritonavir 100 mg una volta al giorno/dasabuvir 400 mg BID, 14 giorni	5 mg, dose singola	2.6-volte↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg una volta al giorno, 11 giorni	10 mg, dose singola	2.3-volte↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una volta al giorno, 7 giorni	5 mg una volta al giorno, 7 giorni	2.2-volte↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 giorni	20 mg OD, 7 giorni	2.1- volte ↑
Clopidogrel 300 mg dose da carico, seguita da 75 mg alle 24 ore	20 mg, dose singola	2 – volte ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	80 mg, dose singola	1.9- volte ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 10 giorni	10 mg, dose singola	1.6- volte ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 giorni	10 mg OD, 7 giorni	1.5- volte ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 giorni	10 mg, dose singola	1.4- volte ↑
Dronedarone 400 mg BID	Non disponibile	1.4- volte ↑
Itraconazolo 200 mg OD, 5 giorni	10 mg, dose singola	1.4- volte ↑ **
Ezetimibe 10 mg OD, 14 giorni	10 mg, OD, 14 giorni	1.2- volte ↑ **
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 giorni	10 mg, dose singola	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 giorni	40 mg, 7 giorni	↔
Silimarina 140 mg TID, 5 giorni	10 mg, dose singola	↔
Fenofibrato 67 mg TID, 7 giorni	10 mg, 7 giorni	↔
Rifampicina 450 mg OD, 7 giorni	20 mg, dose singola	↔
Ketoconazolo 200 mg BID, 7 giorni	80 mg, dose singola	↔
Fluconazolo 200 mg OD, 11 giorni	80 mg, dose singola	↔
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	80 mg, dose singola	28% ↓

Baicalin 50 mg TID, 14 giorni	20 mg, dose singola	47% ↓
* I dati riportati come modifica di x volte rappresentano un semplice rapporto tra la co-somministrazione e la rosuvastatina da sola. I dati riportati come modifica % rappresentano la differenza % relativa alla rosuvastatina da sola. L'aumento è indicato come "↑", nessuna modifica come "↔", la diminuzione come "↓". ** Diversi studi di interazione sono stati condotti a differenti dosaggi di rosuvastatina, la tabella mostra il rapporto più significativo OD = una volta al giorno; BID = due volte al giorno; TID = tre volte al giorno; QID = quattro volte al giorno		

La combinazione non è adatta per la terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento della dose, se necessario, deve essere effettuato solo con i monocomponenti e dopo aver impostato il dosaggio corretto è possibile il passaggio alla combinazione a dose fissa del dosaggio appropriato.

Popolazione pediatrica: studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento.
Le donne in età fertile devono adottare idonee misure contraccettive.

Gravidanza

Rosuvastatina

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 evidenze limitate di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Se una paziente in terapia con ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC risulta in stato di gravidanza, il trattamento deve essere immediatamente sospeso.

Ezetimibe

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di ezetimibe in gravidanza. Gli studi sugli animali sull'uso di ezetimibe in monoterapia non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti nocivi diretti od indiretti sulla gravidanza, lo sviluppo embriofetale, la nascita o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3)

Allattamento

Rosuvastatina

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

Ezetimibe

Studi sui ratti hanno mostrato che l'ezetimibe viene escreto nel latte. Non è noto se ezetimibe è escreto nel latte materno.

Fertilità

Non sono disponibili dati derivanti da studi clinici sugli effetti dell'ezetimibe sulla fertilità umana. L'ezetimibe non ha mostrato effetti sulla fertilità nei ratti maschio o femmina (vedere paragrafo 5.3).

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

ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.
Non sono stati effettuati studi al fine di valutare l'effetto della rosuvastatina e/o dell'ezetimibe sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, quando si guida o si utilizzano macchinari, si deve considerare che, durante il trattamento, si possono verificare capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

In studi clinici di durata fino a 112 settimane, sono stati somministrati 10 mg di ezetimibe come monoterapia a 2.396 pazienti, con una statina a 11.308 pazienti o con fenofibrati a 185 pazienti. Le reazioni avverse sono state di solito lievi e transitorie. L'incidenza globale degli effetti indesiderati fra ezetimibe e placebo è risultata simile. Allo stesso modo, il tasso di interruzioni dovute agli eventi avversi è stato paragonabile fra ezetimibe e placebo.

Secondo i dati disponibili 1.200 pazienti hanno assunto combinazioni di rosuvastatina ed ezetimibe in studi clinici. Come riportato nei dati pubblicati in letteratura, le reazioni avverse più frequenti correlate al trattamento con combinazioni di rosuvastatina ed ezetimibe in pazienti affetti da ipercolesterolemia sono l'incremento delle transaminasi epatiche, problemi gastrointestinali e il dolore muscolare. Queste sono reazioni avverse ben note dei principi attivi. Tuttavia non può essere esclusa l'interazione farmacodinamica, in termini di effetti indesiderati, tra la rosuvastatina e l'ezetimibe (vedere paragrafo 5.2).

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse sono classificate in base alla seguente convenzione: comune (≥1/100, <1/10); non

comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2. Reazioni avverse sulla base dei dati provenienti da studi clinici e dall'esperienza post-marketing

Classificazione per organi e sistemi (SOC)	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			trombocitopenia[2]		
Disturbi del sistema immunitario			reazioni di ipersensibilità, incluso angioedema[2]		
Patologie endocrine	diabete mellito[1,2]				
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		diminuzione dell'appetito[3]			
Disturbi psichiatrici					depressione[2,5]
Patologie del sistema nervoso	mal di testa[2,4] vertigini[2]	parestesia[4]		polineuropatia[2] perdita di memoria[2]	neuropatia periferica[2] disturbi del sonno (compresi insonnia ed incubi)[2] Miastenia gravis
Patologie vascolari		vampate di calore[3] ipertensione[3]			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		tosse[3]			dispnea[2,5]
Patologie gastrointestinali	costipazione[2] nausea[2] dolore addominale[3] diarrea[3] flatulenza[3]	dispepsia[3] malattia da reflusso gastroesofageo[3] nausea[3] secchezza delle fauci[4] gastrite[4]	pancreatite[2]		
Patologie epatobiliari			aumento delle transaminasi epatiche[2]	ittero[2] epatite[2]	colelitiasi[5] colecistite[5]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		prurito[2,4] eruzione cutanea[2,4] orticaria[2,4]			sindrome di Stevens-Johnson[2] eritema multiforme[5] reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	mialgia[2,4]	artralgia[3] spasmi muscolari[3] dolore al collo[3] mal di schiena[4] debolezza muscolare[4] dolore alle estremità[4]	miopatia (compresa miosite)[2] rabdomiolisi[2], sindrome simil-lupoide, lacerazione muscolare		miopatia necrotizzante immuno-mediata[2] disturbi tendinei, a volte complicati da rottura[2]
Patologie renali e urinarie				ematuria[2]	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				ginecomastia[2]	
Patologie sistemiche e condizioni relative	astenia[2] affaticamento[3]	dolore toracico[3] dolore[3]			

alla sede di somministrazione		astenia[4] edema periferico[4]			
Patologie dell'occhio					Miastenia oculare
Esami diagnostici	incremento della ALT e/o della AST[4]	incremento della CPK ematica[3] incremento della gamma-glutamiltransferasi[3] test di funzionalità epatica anomala[3]			

[1]La frequenza dipenderà dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq$ 5,6 mmol/L, BMI >30kg/m^2, livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione) – per la rosuvastatina.
[2]Il profilo della reazione avversa per la rosuvastatina basato sui dati ricavati dagli studi clinici e l'esperienza post-marketing.
[3]Ezetimibe in monoterapia. Reazioni avverse osservate in pazienti trattati con ezetimibe (N=2396) e con un'incidenza maggiore del placebo (N=1159).
[4]Ezetimibe co-somministrata con una statina. Reazioni avverse osservate in pazienti con ezetimibe co-somministrata con una statina (N=11308) e con un'incidenza maggiore della statina somministrata da sola (N=9361).
[5]Ulteriori reazioni avverse dell'ezetimibe, riportate nell'esperienza post-marketing. Dal momento che tali reazioni avverse sono state segnalate in modo spontaneo, le loro frequenze reali non sono note e non possono essere valutate.

Con alcune statine sono stati riportati i seguenti avversi effetti indesiderati:

- Disfunzioni sessuali.
- Casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, specialmente con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Effetti a carico della muscolatura scheletrica: nei pazienti trattati con rosuvastatina, a tutte le dosi ed in particolare alle dosi >20 mg, sono stati riportati effetti a carico della muscolatura scheletrica, es. mialgia, miopatia (inclusa miosite) e, raramente, rabdomiolisi con e senza insufficienza renale acuta.

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

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

La frequenza di rabdomiolisi, di eventi renali gravi e di eventi epatici gravi (che consistono prevalentemente nell'aumento delle transaminasi epatiche) è più elevata con la dose da 40 mg.

Indagini diagnostiche
In studi clinici controllati in monoterapia, l'incidenza degli aumenti delle transaminasi sieriche importanti dal punto di vista clinico (ALT e/o AST ≥ 3 x ULN consecutivi) è risultata simile fra ezetimibe (0,5%) e placebo (0,3%). Negli studi clinici in somministrazione concomitante, l'incidenza è risultata dell'1,3% per i pazienti trattati con ezetimibe in associazione con una statina e dello 0,4% per i pazienti trattati con una statina da sola. Tali aumenti sono stati generalmente asintomatici, non associati a colestasi, e sono rientrati ai valori basali dopo interruzione della terapia o con trattamento continuato (vedere paragrafo 4.4).
Negli studi clinici, valori di CPK > 10 x ULN sono stati segnalati per 4 pazienti su 1.674 (0,2%) trattati con ezetimibe da solo rispetto a 1 paziente su 786 (0,1%) ai quali era stato somministrato placebo, e per 1 paziente su 917 (0,1%) in somministrazione concomitante con ezetimibe e una statina rispetto a 4 pazienti su 929 (0,4%) trattati con una statina da sola. Non vi è stato alcun eccesso di miopatia o rabdomiolisi associato con ezetimibe al confronto con il relativo braccio di controllo (placebo o statina da sola), (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica:
La sicurezza e l'efficacia di ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC nei soggetti di età inferiore a 18 anni non è stata

ancora stabilita (vedere paragrafo 5.1).
Rosuvastatina
In uno studio clinico della durata di 52 settimane, condotto in bambini ed adolescenti, incrementi di creatinchinasi > 10 volte il limite superiore di normalità (ULN) e sintomi muscolari in seguito ad attività fisica o aumento dell'attività fisica sono stati osservati più frequentemente rispetto a quanto osservato negli adulti (vedere paragrafo 4.4). Su altri aspetti, il profilo di sicurezza di rosuvastatina è stato simile nei bambini e adolescenti rispetto agli adulti.
Ezetimibe
Pazienti pediatrici (da 6 a 17 anni di età)
In uno studio effettuato in pazienti pediatrici (da 6 a 10 anni di età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote o non familiare (n = 138), aumenti dei valori delle ALT e/o AST (≥3 X ULN, consecutivi) sono stati osservati nell'1,1% (1 paziente) dei pazienti del gruppo ezetimibe rispetto allo 0% dei pazienti del gruppo placebo. Non ci sono stati aumenti dei valori di CPK (≥10 X LSN). Non sono stati riportati casi di miopatia.

Durante uno studio condotto su pazienti adolescenti (da 10 a 17 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (n=248), sono stati riscontrati picchi di ALT e/o AST (≥ 3 x ULN consecutivi) nel 3% (4 pazienti) dei pazienti trattati con ezetimibe/simvastatina, rispetto al 2% (2 pazienti) nei gruppi in monoterapia con simvastatina, questi valori sono stati rispettivamente il 2% (2 pazienti) e lo 0% per il picco del CPK (≥ 10 x ULN). Non è stato riportato alcun caso di miopatia.

Questi studi non erano adatti per il confronto delle reazioni avverse rare.

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

4.9 Sovradosaggio

Non esistono dati pubblicati relativi al sovradosaggio di rosuvastatina e non è disponibile un trattamento specifico in caso di sovradosaggio.
Negli studi clinici, la somministrazione di ezetimibe 50 mg/die a 15 soggetti sani per un periodo fino a 14 giorni o 40 mg/die a 18 pazienti con ipercolesterolemia primaria fino a 56 giorni è stata generalmente ben tollerata.
Negli animali non è stata osservata alcuna 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.
Sono stati segnalati pochi casi di sovradosaggio con ezetimibe; la maggioranza di essi è stata associata ad effetti indesiderati che non sono risultati gravi.
In caso di sovradosaggio di ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC, si deve instaurare un trattamento sintomatico e necessarie misure di supporto. La funzionalità epatica e i livelli di CK devono essere accuratamente monitorati. L'emodialisi non è ritenuta essere di utilità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: **sostanze modificatrici dei lipidi;** associazione di altre sostanze modificatrici dei lipidi, codice ATC: C10BA06
ROSUVASTATINA E EZETIMIBE DOC è un prodotto ipolipemizzante che inibisce selettivamente l'assorbimento intestinale del colesterolo e dei relativi steroli vegetali e inibisce la sintesi endogena del colesterolo.

Meccanismo d'azione
Rosuvastatina
La 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. La rosuvastatina aumenta il numero di recettori epatici per le LDL presenti sulla superficie cellulare, con conseguente aumento della captazione e del catabolismo delle LDL e inibisce la sintesi epatica di VLDL, riducendo di conseguenza il numero totale di particelle VLDL e LDL.

Ezetimibe
Ezetimibe fa parte di una nuova classe di sostanze ipolipemizzanti che inibiscono selettivamente l'assorbimento intestinale del colesterolo e dei relativi steroli vegetali. Ezetimibe è attivo per via orale ed ha un meccanismo d'azione specifico che differisce da quello delle altre classi di sostanze ipocolesterolemizzanti (per 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.

Effetti farmacodinamici
Rosuvastatina
La rosuvastatina riduce i livelli elevati di colesterolo LDL, di colesterolo totale e dei trigliceridi e aumenta il colesterolo HDL. Inoltre riduce i livelli di ApoB, colesterolo non HDL, colesterolo VLDL, trigliceridi VLDL e aumenta l'ApoA-I (vedere Tabella 3). Rosuvastatina inoltre diminuisce i rapporti di LDL-C/HDL-C, colesterolo totale/HDL-C, colesterolo non HDL/HDL-C e ApoB-ApoA-I.

Tabella 3	Effetto dose-risposta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (di tipo IIa e IIb) (variazione percentuale media aggiustata rispetto al basale)							
Dose	N	LDL-C	C-totale	HDL-C	TG	Non HDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

Ezetimibe
L'ezetimibe si localizza sull'orletto a spazzola dell'intestino tenue e inibisce l'assorbimento del colesterolo determinando una diminuzione del passaggio del colesterolo intestinale nel fegato. Le statine riducono la sintesi del colesterolo nel fegato e questi meccanismi distinti producono insieme una riduzione complementare del colesterolo. In uno studio clinico di 2 settimane su 18 pazienti ipercolesterolemici, l'ezetimibe ha inibito l'assorbimento del colesterolo intestinale del 54% rispetto al placebo.
È stata eseguita una serie di studi preclinici per determinare la selettività dell'ezetimibe nell'inibizione dell'assorbimento del colesterolo. L'ezetimibe ha inibito l'assorbimento del [^{14}C]-colesterolo senza alcun effetto sull'assorbimento di trigliceridi, acidi grassi, acidi biliari, progesterone, etinilestradiolo o le vitamine liposolubili A e D.

Co-somministrazione di rosuvastatina e ezetimibe
Studi epidemiologici hanno stabilito che morbilità e mortalità cardiovascolare variano in misura diretta con i livelli di colesterolo totale e colesterolo LDL ed in misura inversa con i livelli di colesterolo HDL. La somministrazione di ezetimibe con una statina si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con malattia coronarica e una storia di sindrome coronarica acuta.

Efficacia e sicurezza clinica
Ipercolesterolemia primaria
Uno studio clinico randomizzato di 6 settimane, in doppio cieco ed a gruppi paralleli, ha valutato la sicurezza e l'efficacia dell'ezetimibe (10 mg) in concomitanza ad una terapia stabile di rosuvastatina contro un aumento graduale di rosuvastatina da 5 a 10 mg o da 10 a 20 mg (n=440). Dati aggregati hanno dimostrato che l'ezetimibe somministrata in aggiunta a 5 mg o 10 mg di rosuvastatina riduce il colesterolo LDL del 21%. Al contrario, raddoppiare la dose di rosuvastatina a 10 mg o 20 mg riduce il colesterolo LDL del 5,7% (con la differenza tra un gruppo e l'altro del 15,2%, p<0,001). Individualmente, l'ezetimibe in aggiunta a 5 mg di rosuvastatina ha ridotto il colesterolo LDL più di quanto abbiano fatto 10 mg di rosuvastatina (12,3% di differenza, p<0,001) e l'ezetimibe in aggiunta a 10 mg di rosuvastatina ha ridotto il colesterolo LDL più di quanto abbiano fatto 20 mg (differenza del 17,5%, p<0,001).

È stato condotto uno studio randomizzato di 6 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di 40 mg di rosuvastatina da sola o in combinazione con 10 mg di ezetimibe in pazienti ad alto rischio di malattie coronariche (n=469). Un numero significativamente più alto di pazienti trattati con rosuvastatina/ezetimibe, ha raggiunto i livelli di colesterolo LDL fissati dal programma ATP III rispetto alla sola rosuvastatina (<100 mg/dl, 94,0% contro 79,1%, p<0,001).
40 mg di rosuvastatina sono risultati efficaci nel migliorare il profilo lipidico aterogenico in questa popolazione ad alto rischio.
Uno studio in aperto randomizzato della durata di 12 settimane, ha analizzato il livello di riduzione delle LDL in ciascun braccio di trattamento (rosuvastatina 10 mg più ezetimibe 10 mg, rosuvastatina 20 mg/ezetimibe 10 mg, simvastatina 40 mg/ezetimibe 10 mg, simvastatina 80 mg/ezetimibe 10 mg). La riduzione dai livelli iniziali è stata del 59,7% con le combinazioni di rosuvastatina a bassa dose, significativamente superiore rispetto alle combinazioni a basse dosi di simvastatina, 55,2% (p<0,05).
Il trattamento con la combinazione di rosuvastatina ad alta dose ha ridotto il livello di colesterolo LDL del 63,5% rispetto alla riduzione del 57,4% con la combinazione di simvastatina ad alta dose (p<0,001).

Popolazione pediatrica
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente rosuvastatina e il medicinale di riferimento contenente ezetimibe, in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento con elevati livelli di colesterolo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Terapia con rosuvastatina ed ezetimibe
L'uso concomitante di 10 mg di rosuvastatina e 10 mg di ezetimibe ha determinato un incremento pari a 1,2 volte dell'AUC della rosuvastatina in soggetti ipercolesterolemici. Un'interazione farmacodinamica, in termini di reazioni avverse, tra rosuvastatina ed ezetimibe non può essere esclusa.

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

Biotrasformazione: la rosuvastatina viene metabolizzata in maniera limitata (circa il 10%). Studi sul metabolismo *in vitro* su epatociti umani indicano che rosuvastatina non è un buon substrato per il 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. La rosuvastatina è responsabile per più del 90% dell'attività di inibizione dell'HMG-CoA reduttasi circolante.

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

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

Popolazioni speciali
Età e sesso: non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età o del sesso sulla farmacocinetica di rosuvastatina negli adulti. La farmacocinetica di rosuvastatina nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote è simile a quella dei volontari adulti (vedere "Popolazione Pediatrica" sotto).

Etnia: studi di farmacocinetica dimostrano un aumento di circa 2 volte dei valori mediani di AUC e Cmax nei soggetti asiatici (giapponesi, cinesi, filippini, vietnamiti e coreani) confrontati con i soggetti caucasici. I soggetti asiatici-indiani mostrano un innalzamento di circa 1,3 volte dei valori mediani di AUC e C_{max}. Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato differenze clinicamente rilevanti nelle farmacocinetiche tra i gruppi caucasici e neri.

Insufficienza renale: in uno studio condotto in soggetti con diverso grado di danno renale, la presenza di una patologia renale da lieve a moderata non ha avuto alcuna influenza sulle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina o del metabolita N-desmetil. In soggetti affetti da grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min) si è riscontrato un aumento della concentrazione plasmatica del farmaco di 3 volte e del metabolita N-desmetil di 9 volte rispetto ai volontari sani. In soggetti in emodialisi, le concentrazioni plasmatiche allo steady-state erano circa il 50% maggiori rispetto a quelle dei volontari sani.

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

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

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

Ezetimibe
Assorbimento: a seguito di somministrazione orale, l'ezetimibe viene assorbito rapidamente 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 perché il contenuto è potenzialmente insolubile in un mezzo acquoso adatto ad iniezione.
La somministrazione concomitante di cibo (pasti ad alto contenuto di grassi o non grassi) non ha avuto effetto sulla biodisponibilità orale di ezetimibe. L'ezetimibe può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

Distribuzione: ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide sono legati alle proteine del plasma umano per il 99,7% e per l'88-92%, rispettivamente.

Biotrasformazione: l'ezetimibe viene 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 circa il 10-20% e l'80-90% del totale del farmaco presente nel plasma, rispettivamente. Entrambi sono lentamente eliminati dal plasma con evidenza di significativo ciclo enteroepatico. L'emivita di ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide è di circa 22 ore.

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

Popolazioni speciali
Età e sesso: Le concentrazioni plasmatiche per l'ezetimibe totale sono di circa 2 volte più elevate negli anziani (≥ 65 anni) rispetto ai giovani (18-45 anni). La riduzione del C-LDL e il profilo di sicurezza sono paragonabili fra individui anziani e giovani trattati con ezetimibe. Non è pertanto necessario l'aggiustamento del dosaggio negli anziani. Le concentrazioni plasmatiche dell'ezetimibe totale sono leggermente superiori (circa il 20%) nelle donne che negli uomini. La riduzione del C-LDL e il profilo di sicurezza sono paragonabili tra gli uomini e le donne trattati con ezetimibe. Pertanto, anche in base al sesso, non risulta necessario un aggiustamento del dosaggio.

Insufficienza renale: dopo una singola dose da 10 mg di ezetimibe in pazienti con malattia renale grave (n=8; clearance della creatinina media ≤30 ml/min/1,73 m^2), l'AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 1,5 volte rispetto a soggetti sani (n=9). Tale risultato non viene considerato significativo dal punto di vista clinico. Non è necessario l'aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale.
Un ulteriore paziente in questo studio (post trapianto del rene e trattato con terapia farmacologica multipla comprendente ciclosporina) ha avuto un'esposizione all'ezetimibe totale maggiore di 12 volte.

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

Popolazione pediatrica: la farmacocinetica di ezetimibe è simile tra bambini ≥ 6 anni e adulti. I dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica < 6 anni di età non sono disponibili. L'esperienza clinica in pazienti pediatrici ed in pazienti adolescenti comprende pazienti con IF omozigote, IF eterozigote o sitosterolemia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Negli studi di co-somministrazione con ezetimibe e con statine, gli effetti tossici sono stati essenzialmente quelli associati tipicamente con le statine. Alcuni degli effetti tossici sono stati più pronunciati di quelli osservati nel corso del trattamento con le statine da sole. Ciò viene attribuito alle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nella somministrazione concomitante. Interazioni di questo genere non si sono verificate negli studi clinici. Episodi di miopatia si sono verificati nei ratti solo a seguito dell'esposizione a dosaggi di diverse volte maggiori rispetto al dosaggio terapeutico nell'uomo (circa 20 volte il livello di AUC per le statine e da 500 a 2.000 volte il livello di AUC per i metaboliti attivi).
In una serie di analisi in *vitro* e in *vivo*, l'ezetimibe, somministrato da solo o in somministrazione concomitante con le statine, non ha mostrato potenziale genotossico. I test di carcinogenesi a lungo termine sull'ezetimibe sono stati negativi. La somministrazione concomitante di ezetimibe e statine non è stata teratogenica nei ratti. In coniglie gravide, è stato osservato un piccolo numero di deformità scheletriche (fusione delle vertebre toraciche e caudali, ridotto numero delle vertebre caudali).

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

Ezetimibe
Gli studi sulla tossicità cronica di ezetimibe sugli animali non hanno identificato organi bersaglio per gli effetti tossici. In cani trattati per quattro settimane con ezetimibe (≥0,03 mg/kg/die) la concentrazione di colesterolo nella bile cistica è aumentata di un fattore da 2,5 a 3,5. In uno studio di un anno su cani trattati con dosi fino a 300 mg/kg/die tuttavia, non sono stati osservati aumenti nell'incidenza di colelitiasi od altri effetti a livello epatobiliare. La significatività di questi dati per l'uomo non è nota. Non può essere escluso un rischio di effetto litogenico associato all'uso terapeutico di ezetimibe.
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 ratte gravide ed in coniglie trattate con dosi multiple di 1.000 mg/kg/die. La somministrazione di ezetimibe in associazione con lovastatina ha mostrato di avere effetti letali per l'embrione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Lattosio monoidrato
- Cellulosa microcristallina tipo 102
- Cellulosa microcristallina tipo 101
- Croscarmellosa sodica, tipo A
- Crospovidone
- Povidone K-30
- Sodio laurilsolfato
- Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PA/Al/PVC-Al
Confezioni da 28 e 30 compresse in blister, inseriti in astucci di cartone con il foglietto illustrativo.

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

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

AIC n. 045827019 "5 mg/10 mg compresse" 28 compresse in blister PA/Al/Pvc-Al
AIC n. 045827021 "5 mg/10 mg compresse" 30 compresse in blister PA/Al/Pvc-Al
AIC n. 045827033 "10 mg/10 mg compresse" 28 compresse in blister PA/Al/Pvc-Al
AIC n. 045827045 "10 mg/10 mg compresse" 30 compresse in blister PA/Al/Pvc-Al
AIC n. 045827058 "20 mg/10 mg compresse" 28 compresse in blister PA/Al/Pvc-Al
AIC n. 045827060 "20 mg/10 mg compresse" 30 compresse in blister PA/Al/Pvc-Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Luglio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2023