

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROSUMIBE 5 mg/10 mg compresse  
ROSUMIBE 20 mg/10 mg compresse  
ROSUMIBE 10 mg/10 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ROSUMIBE 20 mg/10 mg compresse  
Ogni compressa contiene 20 mg di rosuvastatina (come sale di calcio) e 10 mg di ezetimibe.

Eccipienti con effetto noto: lattosio monoidrato 228,29 mg

ROSUMIBE 10 mg/10 mg compresse  
Ogni compressa contiene 10 mg di rosuvastatina (come sale di calcio) e 10 mg di ezetimibe.

Eccipienti con effetto noto: lattosio monoidrato 238,39 mg

ROSUMIBE 5 mg/10 mg compresse  
Ogni compressa contiene 5 mg di rosuvastatina (come sale di calcio) e 10 mg di ezetimibe.

Eccipienti con effetto noto: lattosio monoidrato 243,89 mg

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

ROSUMIBE 20 mg/10 mg compresse: compressa non rivestita da bianca a biancastra, rotonda, biconvessa. Il diametro della compressa è di 11 mm.

ROSUMIBE 10 mg/10 mg compresse: compressa non rivestita da bianca a biancastra, ovale, biconvessa, con inciso E1 su un lato e 1 sull'altro lato. Le dimensioni della compressa sono 15 mm x 7 mm.

ROSUMIBE 5 mg/10 mg compressa: compressa non rivestita da bianca a biancastra, rotonda, piatta, con inciso E2 su un lato e 2 sull'altro lato. Il diametro della compressa è di 10 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

### Ipercolesterolemia primaria

ROSUMIBE è indicato come aggiunta alla dieta per il trattamento dell'ipercolesterolemia primaria 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

ROSUMIBE 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

ROSUMIBE 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 seguire una dieta ipolipidica appropriata e deve continuare con questa dieta durante il trattamento con ROSUMIBE compresse.

La dose giornaliera raccomandata è una compressa del dosaggio prescritto con o senza cibo.

ROSUMIBE 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. ROSUMIBE 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg e 20 mg/10 mg compresse non è indicato per il trattamento di quei pazienti che richiedono dosaggio di 40 mg di rosuvastatina

ROSUMIBE compresse deve essere preso 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 ROSUMIBE nei soggetti di età inferiore di 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 fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

### *Uso negli anziani*

Nei pazienti sopra i 70 anni è raccomandata una dose iniziale di 5 mg di rosuvastatina (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 nei pazienti con insufficienza renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Nei pazienti con compromissione

renale moderata (clearance della creatinina < 60 ml/min) la dose iniziale raccomandata 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 in pazienti con compromissione renale grave è controindicato a tutte le dosi (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 5.2).

#### *Dosaggio in pazienti con compromissione epatica*

Non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio nei pazienti con lieve insufficienza epatica (punteggio secondo Child Pugh da 5 a 6). Il trattamento con ROSUMIBE non è raccomandato nei pazienti con disfunzione epatica moderata (punteggio Child Pugh da 7 a 9) o grave (punteggio Child Pugh superiore a 9), (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). ROSUMIBE è controindicato nei pazienti con malattie epatiche attive (vedere paragrafo 4.3).

#### *Etnia*

Un'aumentata esposizione sistemica è stata osservata nei soggetti asiatici (vedere paragrafo 4.3, paragrafo 4.4, e paragrafo 5.2). In questi pazienti la dose iniziale raccomandata è di 5 mg. L'associazione a dosaggio fisso non è adatta per la terapia iniziale. I preparati monocomponenti devono essere utilizzati per iniziare il trattamento o per modificare la dose

#### *Polimorfismo genetico*

Sono noti specifici tipi di polimorfismo genetico che possono portare un aumento dell'esposizione di rosuvastatina (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti che sono noti avere tali tipi specifici di polimorfismo, si raccomanda una dose giornaliera minore di ROSUMIBE.

#### *Dosaggio nei pazienti con fattori che predispongono alla miopatia*

La dose iniziale raccomandata in pazienti con fattori che predispongono 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 e un substrato per varie proteine di trasporto (per esempio OATP1B1 e BCRP). Il rischio di miopatia (inclusa la Rabdomiolisi) aumenta quando ROSUMIBE è somministrato in concomitanza con alcuni medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di rosuvastatina a causa dell'interazione con le proteine trasportatrici (per esempio la ciclosporina e certi inibitori proteici, incluso le combinazioni di ritonavir con atazanavir, lopinavir e/o tipranavir; vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Ove è possibile, devono essere considerate terapie alternative, e, se necessario, interruzioni temporanee della terapia con ROSUMIBE. Nelle situazioni in cui la co-somministrazione di questi medicinali con ROSUMIBE sia inevitabile, devono essere attentamente considerati i benefici e i rischi di questo trattamento concomitante e l'aggiustamento delle dosi di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.5).

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

ROSUMIBE compresse deve essere assunto una volta al giorno allo stesso orario con o senza cibo. La compressa deve essere inghiottita intera con un bicchiere d'acqua.

### 4.3 Controindicazioni

ROSUMIBE compresse è controindicato:

- in pazienti con ipersensibilità ai principi attivi (rosuvastatina, ezetimibe) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- in pazienti con malattia epatica in fase attiva, inclusi inspiegabili e persistenti aumenti delle transaminasi sieriche e qualsiasi aumento delle transaminasi sieriche oltre tre volte il limite superiore di normalità (ULN).
- durante la gravidanza o l'allattamento e nelle donne in età fertile che non usano idonee misure contraccettive.
- in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatina <30 ml/min).
- in pazienti con miopatia
- in pazienti che assumono ciclosporina (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Effetti a carico della muscolatura scheletrica

Nei pazienti trattati con rosuvastatina, a tutte le dosi ed in particolare alle dosi superiori a 20 mg, sono stati riportati effetti a carico della muscolatura scheletrica per es. mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiolisi. Casi di miopatia e rabdomiolisi sono stati riportati anche con la somministrazione di ezetimibe nella fase post-marketing. In ogni caso, la rabdomiolisi è stata segnalata molto raramente con l'utilizzo di ezetimibe in monoterapia e molto raramente con l'aggiunta di ezetimibe ad altri agenti noti per aumentare rischio di rabdomiolisi. Se si sospetta miopatia in base a sintomi muscolari o essa viene confermata dai livelli di creatin chinasi, ezetimibe, qualunque statina e qualunque agente conosciuto per essere associato con alti rischi di rabdomiolisi deve essere interrotto immediatamente. Tutti i pazienti sono invitati a riportare prontamente qualunque dolore muscolare inspiegato, indolenzimento o debolezza (vedere paragrafo 4.8).

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

#### Prima del trattamento

ROSUMIBE, come altri inibitori della HMG CoA reduttasi, deve essere prescritto con cautela in pazienti con fattori che predispongono alla miopatia ed al rabdomiolisi. Questi fattori includono:

- danno renale
- ipotiroidismo

- storia personale o familiare di disordini muscolari ereditari
- precedente storia di tossicità muscolare con un altro inibitore di HMG-CoA riduttasi o fibrati
- abuso di alcol
- età superiore ai 70 anni
- situazioni in cui potrebbe verificarsi un aumento nei livelli del plasma (vedere paragrafo 5.2)
- uso concomitante di fibrati

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

#### Durante il trattamento

Si deve chiedere ai pazienti di comunicare immediatamente la comparsa di dolore muscolare, debolezza o crampi inspiegabili, in particolar modo se associata a malessere o febbre. In questi pazienti devono essere misurati i livelli di CK. Il trattamento deve essere interrotto in caso di aumenti rilevanti di CK (oltre 5 volte il limite superiore di normalità), o se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani (anche se i livelli di CK sono inferiori o uguali a 5 volte il limite superiore di normalità). In pazienti asintomatici non è richiesto il monitoraggio di routine dei livelli di CK.

Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con le statine, inclusa la rosuvastatina. L'IMNM è clinicamente caratterizzata da debolezza muscolare prossimale ed elevata creatinina nel siero, che persistono nonostante l'interruzione del trattamento con le statine.

Negli studi clinici, su un ridotto numero di pazienti trattati con rosuvastatina e terapie concomitanti, non c'è evidenza di un aumento degli effetti a carico della muscolatura scheletrica. Tuttavia, si è registrato un aumento dell'incidenza di miosite e di miopatia nei pazienti sottoposti a terapia con altri inibitori della HMG-CoA riduttasi somministrati insieme a derivati dell'acido fibrico, compreso gemfibrozil, ciclosporina, acido nicotinico, antifungini azolici, inibitori delle proteasi e antibiotici macrolidi. Gemfibrozil aumenta il rischio di miopatia quando viene somministrato in concomitanza ad alcuni inibitori della HMG-CoA riduttasi; pertanto, la combinazione di rosuvastatina e gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio, in termini di ulteriori modifiche dei livelli lipidici, ottenibile con l'uso combinato di ROSUMIBE compresse con fibrati o niacina deve essere attentamente valutato in relazione ai potenziali rischi che tali combinazioni comportano.

ROSUMIBE compresse non deve essere somministrato a pazienti che manifestino una condizione acuta, grave che possa essere indicativa di miopatia o predisporre allo sviluppo di insufficienza renale secondaria a rhabdomiolisi (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 ( $\geq 3$  volte il limite superiore della norma [LSN]).

Si raccomanda di effettuare i test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e di ripeterli dopo 3 mesi dall'inizio del trattamento. Se il livello delle transaminasi sieriche è di oltre 3 volte il limite superiore di normalità, il trattamento con rosuvastatina deve essere interrotto o la dose deve essere ridotta. Nei pazienti con ipercolesterolemia secondaria causata da ipotiroidismo o a sindrome nefrosica, la terapia con ROSUMIBE compresse va iniziata solo dopo il trattamento di queste patologie. A causa degli effetti sconosciuti dell'aumento dell'esposizione all'ezetimibe in pazienti con insufficienza epatica moderata o grave, ROSUMIBE compresse non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

#### Effetti a carico del rene

In pazienti trattati con alte dosi di rosuvastatina, in particolare da 40 mg, è stata osservata proteinuria, per lo più di origine tubulare, rilevata con un test a strisce reattive per le analisi delle urine. Questo fenomeno nella maggior parte dei casi è stato transitorio e intermittente e non è risultato predittivo di danno renale acuto o progressivo (vedere paragrafo 4.8).

#### Acido fusidico

ROSUMIBE compresse 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 essenziale, il trattamento con le statine deve essere sospeso durante la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati segnalati casi di rhabdmiolisi (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, in cui è necessario l'acido fusidico sistemico prolungato, ad esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di ROSUMIBE compresse 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 dell'esposizione nei soggetti asiatici confrontati con i caucasici (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Inibitori delle proteasi

E' stata osservata una maggiore esposizione sistemica alla rosuvastatina nei soggetti trattati con rosuvastatina in concomitanza con vari inibitori della proteasi in combinazione con ritonavir.

Occorre prendere in considerazione sia il beneficio di riduzione dei lipidi con l'uso di ROSUMIBE nei pazienti affetti da HIV trattati con inibitori della proteasi sia la possibilità di un aumento della concentrazione plasmatica di rosuvastatina quando si inizia il trattamento e si titola la dose di rosuvastatina in pazienti trattati con inibitori della proteasi.

L'uso concomitante con alcuni inibitori delle proteasi non è raccomandato a meno che non si aggiusti la dose di ROSUMIBE (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

#### Malattia interstiziale polmonare

Sono stati riportati casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare con alcune

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

#### Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali.

Nello studio JUPITER, la frequenza complessiva riportata di diabete mellito è stata 2,8% nel gruppo trattato con rosuvastatina e 2,3% nel gruppo 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 somministrato con i fibrati.

Se si sospetta colelitiasi in un paziente trattato con ROSUMIBE e fenofibrato, sono indicati esami della colecisti ed il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

#### Anticoagulanti

Se ROSUMIBE compresse 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 ROSUMIBE compresse nei soggetti al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite, perciò il suo uso non è raccomandato in questo gruppo di pazienti.

#### Malattie Epatiche e Alcol

ROSUMIBE compresse deve essere usato con cautela in pazienti che consumano eccessive quantità di alcol e/o hanno precedenti esperienze di malattie epatiche.

#### Lattosio

ROSUMIBE 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.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Controindicazioni

Ciclosporina: durante il trattamento concomitante con rosuvastatina e ciclosporina, i valori di AUC di rosuvastatina erano, in media, 7 volte superiori a quelli osservati nei volontari sani (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante non ha avuto effetti sulla concentrazione plasmatica di ciclosporina. La co-somministrazione di ROSUMIBE con ciclosporina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

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 da 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 con ezetimibe da solo. In uno studio differente, un paziente con trapianto renale con insufficienza renale grave in terapia con ciclosporina e con diversi altri medicinali, ha mostrato una 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 in dodici individui sani, la somministrazione giornaliera di 20 mg di ezetimibe per 8 giorni con una dose singola di 100 mg di ciclosporina al 7° 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 a una dose singola di 100 mg di ciclosporina 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 della proteasi: sebbene l'esatto meccanismo di interazione non sia noto, l'uso concomitante con inibitori della proteasi può aumentare fortemente l'esposizione di rosuvastatina (vedere Tabella al paragrafo 4.5). Per esempio, in uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di 10 mg di rosuvastatina e di un prodotto di combinazione di due inibitori della proteasi (300 mg di atazanavir / 100 mg ritonavir) in volontari sani è stato associato con un aumento di circa tre volte e sette volte rispettivamente dell'AUC e la  $C_{max}$  di rosuvastatina allo stato stazionario. L'uso concomitante di rosuvastatina e alcune combinazioni di inibitori della proteasi può essere preso in considerazione dopo un'attenta valutazione dell'aggiustamento del dosaggio di rosuvastatina sulla base del previsto aumento dell'esposizione alla rosuvastatina (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e Tabella al 4.5). 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.

Inibitori della proteina di trasporto: la rosuvastatina è un substrato per alcune proteine di trasporto incluso il trasportatore dell'uptake epatico OATP1B1 e il trasportatore dell'efflusso BCRP. La somministrazione concomitante di ROSUMIBE compresse con medicinali che sono inibitori di queste proteine trasportatrici può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina e un aumentato rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2, 4.4, e Tabella al 4.5).

Gemfibrozil e altri medicinali ipolipemizzanti: l'uso concomitante di rosuvastatina e gemfibrozil ha determinato un aumento di 2 volte della  $C_{max}$  e dell'AUC di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4). Sulla base dei 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 (> o uguale a 1g/giorno) di niacina (acido nicotinico) aumentano il rischio di miopatia quando somministrati in concomitanza con inibitori della HMG-CoA riduttasi, probabilmente perché possono causare miopatia quando somministrati da soli.

In pazienti trattati con fenofibrato ed ezetimibe, i medici devono tenere in considerazione il possibile rischio di colelitiasi e di patologia della colecisti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se si sospetta 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 ed 1,7 volte, rispettivamente). La somministrazione concomitante di ezetimibe con altri fibrati non è stata studiata. I fibrati possono aumentare l'escrezione del 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 litogenicità associato all'uso terapeutico di ezetimibe non può essere escluso.

**Acido fusidico:** il rischio di miopatia inclusa rabdomiolisi potrebbe essere aumentato dalla concomitante assunzione di acido fusidico sistemico con statine. Il meccanismo di questa interazione (sia esso farmacodinamico o farmacocinetico, o entrambi) è ad oggi sconosciuto. Sono stati riportati casi di rabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) in pazienti che hanno ricevuto questa combinazione. Se il trattamento con acido fusidico sistemico è necessario, il trattamento con rosuvastatina deve essere sospeso durante il trattamento con acido fusidico. **Vedere anche il 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 co-somministrazione con un antiacido induce una diminuzione del tasso di assorbimento di ezetimibe, ma non presenta alcun effetto sulla biodisponibilità di questo farmaco. La diminuzione del tasso di assorbimento non è considerata clinicamente significativa.

**Eritromicina:** l'uso concomitante di rosuvastatina e di eritromicina ha causato una diminuzione dell' AUC<sub>0-t</sub> del 20% e una diminuzione della C<sub>max</sub> del 30% di rosuvastatina. Tale interazione sembra essere causata dall'aumento della motilità intestinale provocata dall'eritromicina.

**Enzimi del citocromo P450:** i risultati da studi *in vitro* e *in vivo* dimostrano che la rosuvastatina non è né un inibitore né un induttore degli isoenzimi del citocromo P450. Inoltre, la rosuvastatina non è un buon substrato di questi isoenzimi. Pertanto, non sono attese interazioni tra farmaci derivanti dal

metabolismo mediato dal citocromo P450. Non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti tra rosuvastatina e fluconazolo (un inibitore di CYP2C9 e CYP3A4) o ketoconazolo (un inibitore di CYP2A6 e CYP3A4).

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 con altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di rosuvastatina nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con antagonisti della vitamina K (ad esempio, warfarin o un altro anticoagulante cumarinico) possono provocare un aumento del Rapporto Internazionale Normalizzato (International Normalized Ratio, INR). La sospensione o riduzione del dosaggio di Rosuvastatina Adamed può comportare una diminuzione dell'INR. In tali situazioni, un monitoraggio appropriato dell'INR è auspicabile.

La somministrazione concomitante di ezetimibe (10 mg in monosomministrazione 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 della *International Normalised Ratio* (INR) in pazienti che avevano aggiunto ezetimibe al warfarin o al fluidione. Se ROSUMIBE viene aggiunto al warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico, o al fluidione, il valore dell'INR deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.4).

Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva: l'uso concomitante di rosuvastatina e di contraccettivi orali ha causato un aumento dell'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 usata nelle donne ed è risultata ben tollerata.

In studi clinici di interazione, l'ezetimibe non ha prodotto 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.

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

In studi clinici di interazione, ezetimibe non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di dapstone, destrometorfano, digossina, contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel), 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 sotto):**

Quando è necessario somministrare rosuvastatina con altri medicinali noti per aumentare l'esposizione a rosuvastatina, la dose deve essere aggiustata. Iniziare con una dose giornaliera da 5 mg di rosuvastatina se l'aumento previsto dell'esposizione (AUC) è di circa 2 volte o superiore. La dose massima giornaliera deve essere regolata in modo che l'esposizione di rosuvastatina attesa non ecceda quella di 40 mg di dose giornaliera di rosuvastatina assunta senza medicinali interagenti, ad esempio, una dose di 20 mg di rosuvastatina con gemfibrozil (aumento di 1,9 volte), e una dose di 10 mg di rosuvastatina con la combinazione di atazanavir/ritonavir (aumento di 3,1 volte).

### **Effetto della co-somministrazione di medicinali sull'esposizione di rosuvastatina (AUC, in ordine decrescente di grandezza) da studi clinici pubblicati**

<b>Regime di dosaggio del farmaco interagente</b>	<b>Regime di dosaggio di</b>	<b>Modificna nell'AUC di rosuvastatina</b>
Ciclosporina da 75 mg BID a 200 mg BID, 6 mesi	10 mg OD, 10 giorni	7,1 - volte ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 giorni	10 mg, dose singola	3,1 - volte ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 giorni	10 mg dose singola	2,8 - volte ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 giorni	20 mg OD, 7 giorni	2,1 - volte ↑
Clopidogrel 300 mg di carico, seguito da 75 mg a 24 ore	20 mg, dose singola	2 - volte ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	80 mg, dose singola	1,9 - volte ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 giorni	10 mg, dose singola	1,6 - volte ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 giorni	10 mg OD, 7 giorni	1,5 - volte ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 giorni	10 mg, dose singola	1,4- volte ↑
Dronedarone 400 mg BID	Non disponibile	1,4- volte ↑
Itraconazolo 200 mg OD, 5 giorni	10 mg, dose singola	1,4- volte ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 giorni	10 mg, dose singola	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 giorni	40 mg, 7 giorni	↔

Silymarin 140 mg TID, 5 giorni	10 mg, dose singola	↔
Fenofibrato 67 mg TID, 7 giorni	10 mg, 7 giorni	↔
Rifampina 450 mg OD, 7 giorni	20 mg, dose singola	↔
Ketoconazolo 200 mg BID, 7 giorni	80 mg, dose singola	↔
Fluconazolo 200 mg OD, 11 giorni	80 mg, dose singola	↔
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	80 mg, dose singola	20% ↓
Baicalina 50 mg TID, 14 giorni	20 mg, dose singola	47% ↓
Ezetimibe 10 mg OD, 14 giorni	10 mg, OD, 14 giorni	1,2 - volte ↑**
Regorafenib 160 mg, una volta al giorno, 14 giorni	5 mg dose singola	3.8-volte ↑
Velpatasvir 100 mg una volta al giorno	10 mg, dose singola	2.7-volte ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg una volta al giorno / dasabuvir 400 mg BID, 14 giorni	5 mg, dose singola	2.6-volte ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg 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 ↑

\* I dati forniti come cambiamento x-volte rappresentano un semplice rapporto tra co-somministrazione e somministrazione di rosuvastatina da sola. I dati forniti come variazione % rappresentano la % di differenza rispetto alla sola rosuvastatina. L'aumento è indicato come "↑", nessuna variazione come "↔", la diminuzione con "↓".

\*\* Diversi studi di interazione sono stati effettuati a differenti dosaggi di rosuvastatina, la tabella mostra il rapporto più significativo

OD = una volta al giorno; BID = due volte al giorno; TID = tre volte al giorno; QID = quattro volte al giorno

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

ROSUMIBE 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 riduttasi supera i vantaggi del trattamento durante la gravidanza. Gli studi sull'animale hanno fornito prove limitate di tossicità

riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Se una paziente rimane incinta durante la terapia con ROSUMIBE compresse, 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:*

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

*Ezetimibe:*

Studi sui ratti hanno mostrato che ezetimibe viene secreto nel latte. Non è noto se ezetimibe sia secreto nel latte umano.

Fertilità

Non sono disponibili dati di studi clinici sugli effetti di ezetimibe sulla fertilità umana. Ezetimibe non ha avuto alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschio o femmina (vedere paragrafo 5.3)

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

ROSUMIBE compresse non ha effetti, o ha effetti trascurabili sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Non sono stati condotti studi per determinare l'effetto di rosuvastatina e/o ezetimibe sulla capacità di guidare o di usare macchinari. Tuttavia, occorre considerare che durante il trattamento si possono verificare capogiri quando si è alla guida di veicoli o si stanno utilizzando macchinari.

**4.8 Effetti indesiderati**

Riassunto del profilo di sicurezza.

Gli effetti indesiderati rilevati con l'uso di rosuvastatina sono generalmente lievi e transitori. Durante gli studi clinici controllati, meno del 4% dei pazienti trattati con rosuvastatina ha interrotto lo studio a causa di effetti indesiderati.

In studi clinici di durata fino a 112 settimane, ezetimibe 10 mg/die è stato somministrato a 2.396 pazienti da solo, con una statina a 11.308 pazienti, o con fenofibrato 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 1200 pazienti hanno assunto combinazioni di rosuvastatina e ezetimibe in studi clinici. Come riportato nei dati pubblicati in letteratura, le reazioni avverse più frequenti correlate al trattamento con combinazioni di rosuvastatina e ezetimibe in pazienti affetti da ipercolesterolemia sono incremento delle transaminasi epatiche, problemi gastrointestinali e 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 rosuvastatina e ezetimibe (vedere paragrafo 5.2).

#### Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse sono classificate come di seguito: comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto rare ( $< 1/10.000$ ); non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione MedDRA per organi e sistemi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Thrombocitopenia <sup>2</sup>		
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Reazioni di ipersensibilità incluso angioedema <sup>2</sup>		
<b>Patologie endocrine</b>	Diabete mellito <sup>1,2</sup>				
<b>Disturbi del metabolismo</b>		Diminuzione dell'appetito <sup>3</sup>			
<b>Disturbi psichiatrici</b>					Depressione <sup>2,5</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Mal di testa <sup>2,4</sup> , capogiri	Parestesia <sup>4</sup>		Polineuropatia <sup>2</sup> , perdita di memoria <sup>2</sup>	Neruoipatia periferica <sup>2</sup> disturbi del sonno (tra cui insonnia ed incubi) <sup>2</sup>
<b>Patologie vascolari</b>		Vampate di calore <sup>3</sup> ;			
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Tosse <sup>3</sup>			Dispnea <sup>2,5</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Costipazione <sup>2</sup> , nausea <sup>2</sup> , dolore addominale <sup>2,3</sup> diarrea <sup>3</sup> flatulenza <sup>3</sup>	Dispepsia <sup>3</sup> malattia da reflusso gastroesofageo <sup>3</sup> ; nausea <sup>3</sup> bocca secca <sup>4</sup> ; gastrite <sup>4</sup>	Pancreatite <sup>2</sup>		

<b>Patologie epatobiliari</b>			Aumento delle transaminasi epatiche <sup>2</sup>	Ittero <sup>2</sup> , epatite <sup>2</sup>	colecistiti <sup>5</sup> ; colelitiasi <sup>5</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Prurito <sup>2,4</sup> , rash <sup>2,4</sup> , orticaria <sup>2,4</sup>			Sindrome di Stevens-Johnson <sup>2</sup> eritema multiforme <sup>5</sup>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Mialgia <sup>2,4</sup>	Artralgia <sup>3</sup> ; spasmi muscolari <sup>3</sup> ; dolore al collo <sup>3</sup> mal di schiena <sup>4</sup> ; debolezza muscolare <sup>4</sup> ; dolore alle estremità <sup>4</sup>	Miopatia (inclusa miosite) <sup>2</sup> , rabdomiolisi <sup>2</sup>		Miopatia necrotizzante immuno-mediata <sup>2</sup> , disturbi tendinei a volte complicati da rottura <sup>2</sup> ,
<b>Patologie renali e</b>				Ematuria <sup>2</sup>	
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della</b>				Ginecomastia <sup>2</sup>	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Astenia <sup>2</sup> , affaticamento <sup>3</sup>	Dolore toracico <sup>3</sup> , dolore <sup>3</sup> , astenia <sup>4</sup> ; edema periferico <sup>4</sup>			
<b>Esami diagnostici</b>	Incremento della ALT e/o della AST <sup>4</sup>	Incremento della CPK ematica <sup>3</sup> ; Incremento della gamma-glutamilttransferasi <sup>3</sup> ; test di funzionalità epatica anomala <sup>3</sup>			

- <sup>1</sup> La frequenza dipenderà dalla presenza o dall'assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $>30$ kg/m<sup>2</sup>, aumento dei trigliceridi, storia di ipertensione) – per la rosuvastatina.
- <sup>2</sup> Il profilo della reazione avversa per la rosuvastatina basato sui dati ricavati dagli studi clinici e l'esperienza post-marketing.
- <sup>3</sup> Ezetimibe in monoterapia. Reazioni avverse osservate in pazienti trattati con ezetimibe (N=2396) e con un'incidenza maggiore del placebo (N=1159).
- <sup>4</sup> Ezetimibe co-somministrata con una statina. Reazioni avverse osservate in

pazienti con ezetimibe cosomministrata con una statina (N=11308) e con un'incidenza maggiore della statina somministrata da sola (N=9361).

- <sup>5</sup> Reazioni avverse addizionali dell'ezetimibe, riportate nell'esperienza post-marketing. Dato che queste reazioni avverse sono state identificate da segnalazioni spontanee, le loro reali frequenze non sono sconosciute e non possono essere stimate.

*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 riduttasi, 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 presenza di proteine nelle urine, per lo più di origine tubulare, rilevata con un test a strisce reattive per le analisi delle urine. Un aumento della presenza di proteine nelle urine, da assenza di proteine o tracce a ++ ed oltre, è stato riscontrato in meno dell'1% dei pazienti durante il trattamento con 10 e 20 mg ed in circa il 3% dei pazienti trattati con 40 mg. Un aumento minore 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. La revisione di dati provenienti da studi clinici e dall'esperienza post-marketing ad oggi non ha identificato un'associazione causale tra proteinuria e danno renale acuto o progressivo. 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 superiori a 20 mg, sono stati riportati effetti a carico della muscolatura scheletrica, ad es. mialgia, miopatia (inclusa miosite) e, raramente, rhabdomiolisi con o 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 (oltre 5 volte il limite superiore di normalità), il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.4.).

Effetti a carico del fegato: Come con gli altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, 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 rhabdomiolisi, 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  $\geq 3$  X LSN, valori 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 LSN sono stati segnalati per 4 pazienti su 1674 (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 ed 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 rhabdmiolisi 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 ROSUMIBE nei bambini al sotto dei 18 anni non è stata ancora stabilita (vedere paragrafo 5.1).

#### *Rosuvastatina:*

Aumenti della creatina chinasi  $> 10$ xULN e sintomi muscolari dopo l'esercizio o una maggiore attività fisica sono stati osservati più frequentemente in uno studio clinico di 52 settimane di bambini e adolescenti rispetto agli adulti. Per altri versi, il profilo di sicurezza della rosuvastatina è risultata simile nei bambini e negli 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 ( $\geq 3$  X LSN, 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 ( $\geq 10$  X LSN). Non sono stati riportati casi di miopatia.

In uno studio separato effettuato in pazienti adolescenti (da 10 a 17 anni di età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (n = 248), aumenti dei valori delle ALT e/o AST ( $\geq 3$  X LSN, consecutivi) sono stati osservati nel 3% dei pazienti (4 pazienti) del gruppo ezetimibe/simvastatina rispetto al 2% dei pazienti (2 pazienti) del gruppo simvastatina in monoterapia; le percentuali relative agli aumenti dei valori di CPK ( $\geq 10$  X LSN) sono state rispettivamente del 2% (2 pazienti) e dello 0%. Non sono stati riportati casi di miopatia. Questi studi non sono adatti per confrontare reazioni avverse al medicinale 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## 4.9 Sovradosaggio

Non esistono dati pubblicati relativi al sovradosaggio di rosuvastatina. Non esiste uno specifico trattamento in caso di sovradosaggio con rosuvastatina. Negli studi clinici, la somministrazione di ezetimibe, 50 mg/die a 15 individui sani per un periodo fino a 14 giorni, o di 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 5000 mg/Kg di ezetimibe in ratti e topi e di 3000 mg/Kg in cani.

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio con ezetimibe; la maggioranza di essi non sono stati associati con esperienze avverse. Le esperienze avverse segnalate non sono state serie.

In caso di sovradosaggio devono essere utilizzate misure sintomatiche e di supporto. Le funzioni epatiche e i livelli di CK devono essere monitorati. È poco probabile che l'emodialisi sia di beneficio.

## 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificatrici dei lipidi; inibitori della HMG CoA reduttasi in associazione con altre sostanze modificatrici dei lipidi; Codice ATC: C10BA06

ROSUMIBE 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 di azione

##### *Rosuvastatina*

La rosuvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA riduttasi, l'enzima limitante la velocità di conversione del 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A a 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 aumentata captazione e catabolismo delle LDL e inibisce la sintesi epatica di VLDL, riducendo di conseguenza il numero totale di particelle VLDL ed 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 1).

La rosuvastatina inoltre diminuisce i rapporti di LDL-C/HDL-C, colesterolo totale/HDL-C, colesterolo non HDL/HDL-C e ApoB/ApoA-I

Tabella 1: Effetto dose-risposta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (di tipo IIa e IIb)

(variazione percentuale media aggiustata rispetto al basale)

Dose	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	nonHDL-	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 è ottenuta entro 1 settimana dall'inizio della terapia e il 90% della risposta massima viene raggiunto in 2 settimane. La risposta massima è generalmente raggiunta entro 4 settimane e viene mantenuta in seguito

### *Ezetimibe*

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, ezetimibe ha inibito l'assorbimento del colesterolo intestinale del 54% rispetto al placebo.

Sono stati eseguiti una serie di studi preclinici per determinare la selettività dell'ezetimibe nell'inibizione dell'assorbimento del colesterolo. Ezetimibe ha inibito l'assorbimento del [<sup>14</sup>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 clinica e sicurezza

### *Ipercolesterolemia primaria*

Uno studio clinico randomizzato di sei settimane, in doppio cieco e 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 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%,  $p < 0,001$ ).

E' 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/ezetimibe 10 mg, simvastatina 80/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 in trattamento per 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 increment pari a 1,2 volte dell'AUC della rosuvastatina in soggetti ipercolesterolemici. Un'interazione farmacodinamica, in termini di reazioni avverse, tra rosuvastatina e ezetimibe non può essere esclusa.

### *Rosuvastatina*

#### Assorbimento

La concentrazione plasmatica massima 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 dell'LDL-C. Il volume di distribuzione di rosuvastatina è di circa 134 L. Circa il 90% di rosuvastatina è legato alle proteine plasmatiche, prevalentemente all'albumina.

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

### Eliminazione

La 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 aumenta con l'aumentare del dosaggio. La media geometrica della clearance plasmatica è di circa 50 litri/ora (coefficiente di variazione 21,7%). Come per gli altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, 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 della 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 della C<sub>max</sub> nei soggetti asiatici (giapponesi, cinesi, filippini, vietnamiti e coreani) confrontati con la popolazione occidentale caucasica. I soggetti asiatici-indiani mostrano un innalzamento di circa 1,3 volte dei valori mediani di AUC e C<sub>max</sub>. Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato differenze clinicamente rilevanti nelle farmacocinetiche tra i gruppi caucasici e neri.

**Insufficienza renale:** in uno studio condotto in soggetti con diverso grado di compromissione della funzionalità renale, la presenza di una patologia renale

da lieve a moderata non ha avuto alcuna influenza sulle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina o del metabolita N-desmetil. In soggetti affetti da grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <30 ml/min) si è riscontrato un aumento della concentrazione plasmatica del farmaco di 3 volte e del metabolita N-desmetil di 9 volte rispetto ai volontari sani. In soggetti in emodialisi, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di rosuvastatina erano circa il 50% maggiori rispetto a quelle dei volontari sani.

**Insufficienza epatica:** in uno studio condotto su soggetti con diverso grado di compromissione della funzionalità epatica, non è stata rilevata alcuna evidenza di un' aumentata esposizione a rosuvastatina in soggetti con punteggio Child-Pugh  $\leq 7$ . 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.

**Polimorfismo genetico:** la disposizione degli inibitori della HMG-CoA riduttasi, inclusa rosuvastatina, coinvolge le proteine di trasporto OATP1B1 e BCRP. In pazienti con polimorfismo genetico di SLCO1B1 (OATP1B1) e/o ABCG2 (BCRP) esiste il rischio di aumentata esposizione alla rosuvastatina. Polimorfismi individuali di SLCO1B1 c.521CC e ABCG2 c.421AA sono associati a una più alta esposizione alla rosuvastatina (AUC) rispetto ai genotipi SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Questo specifico genotipo non è stabilito nella pratica clinica, ma per i pazienti per i quali è noto avere questi tipi di polimorfismi, si raccomanda una dose giornaliera minore di ROSUMIBE.

**Popolazione pediatrica:** due studi di farmacocinetica con rosuvastatina (somministrata in compresse) nei pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare eterozigote, di età compresa tra 10 e 17 anni o tra 6 e 17 anni (214 pazienti totali) hanno dimostrato che l'esposizione nei pazienti pediatrici sembra comparabile o inferiore all'esposizione nei pazienti adulti. L'esposizione a rosuvastatina era prevedibile rispetto alla dose e al tempo su un periodo di 2 anni

### **Ezetimibe**

**Assorbimento:** a seguito di somministrazione orale, 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 poiché il composto è virtualmente 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. 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:** 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. Sia ezetimibe che ezetimibe-glucuronide vengono 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  $^{14}\text{C}$  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 dell'ezetimibe totale sono di circa due volte maggiori negli anziani ( $\geq 65$  anni) rispetto ai giovani (18-45 anni). La riduzione del C-LDL ed il profilo di sicurezza sono paragonabili fra individui anziani e giovani trattati con ezetimibe. Non è pertanto necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti anziani. Le concentrazioni plasmatiche dell'ezetimibe totale sono leggermente maggiori (circa 20%) nelle donne che negli uomini. La riduzione del C-LDL ed il profilo di sicurezza sono paragonabili fra uomini e donne trattati con ezetimibe. Non è pertanto necessario un aggiustamento del dosaggio in base al sesso.

Insufficienza renale: dopo una singola dose da 10 mg di ezetimibe in pazienti con malattia renale grave ( $n=8$ ; Cr Cl media  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 di 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 di 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 di Child Pugh  $>9$ ), ezetimibe non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

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

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di somministrazione concomitante con ezetimibe e statine gli effetti tossici osservati 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 saggi *in vivo* ed *in vitro* 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 modifiche istopatologiche del fegato, probabilmente a causa dell'azione farmacologica di rosuvastatina, sono state osservate nel topo, nel ratto ed in minor misura con 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 le 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 ( $\geq 0,03$  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 coleditiasi od altri effetti a livello epatobiliare. La rilevanza di questi dati per l'uomo non è nota. Non può essere escluso un rischio di effetto litogenico associato all'uso terapeutico di ezetimibe

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. Ezetimibe ha attraversato la barriera placentare in ratte e coniglie gravide trattate con dosi multiple di 1000 mg/Kg/die. La somministrazione concomitante di ezetimibe e lovastatina ha avuto effetti embriofetali.



## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

- Lattosio monoidrato
- Cellulosa microcristallina,
- Sodio Croscaramelloso
- Crospovidone tipo A
- Povidone K-30
- Sodio lauril solfato e magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi

### **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**

Confezioni da 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse in blister (PA/AL/PVC//AI) inserite nella scatola di cartone con il foglio illustrativo. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

## **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Piam Farmaceutici S.p.A.  
Via Fieschi, 8/7  
16121 - Genova  
Italia

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

045350016 - "5 mg/10 mg compresse" 7 compresse in blister PA/AI/PVC/AI  
045350028 - "5 mg/10 mg compresse" 10 compresse in blister PA/AI/PVC/AI  
045350030 - "5 mg/10 mg compresse" 14 compresse in blister PA/AI/PVC/AI  
045350042 - "5 mg/10 mg compresse" 28 compresse in blister PA/AI/PVC/AI  
045350055 - "5 mg/10 mg compresse" 30 compresse in blister PA/AI/PVC/AI  
045350067 - "5 mg/10 mg compresse" 56 compresse in blister PA/AI/PVC/AI

045350079 - "5 mg/10 mg compresse" 60 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350081 - "5 mg/10 mg compresse" 90 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350093 - "5 mg/10 mg compresse" 98 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350105 - "5 mg/10 mg compresse" 100 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350117 - "10 mg/10 mg compresse" 14 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350129 - "10 mg/10 mg compresse" 7 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350131 - "10 mg/10 mg compresse" 10 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350143 - "10 mg/10 mg compresse" 28 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350156 - "10 mg/10 mg compresse" 30 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350168 - "10 mg/10 mg compresse" 56 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350170 - "10 mg/10 mg compresse" 60 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350182 - "10 mg/10 mg compresse" 90 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350194 - "10 mg/10 mg compresse" 98 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350206 - "10 mg/10 mg compresse" 100 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350218 - "20 mg/10 mg compresse" 7 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350220 - "20 mg/10 mg compresse" 10 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350232 - "20 mg/10 mg compresse" 14 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350244 - "20 mg/10 mg compresse" 28 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350257 - "20 mg/10 mg compresse" 30 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350269 - "20 mg/10 mg compresse" 56 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350271 - "20 mg/10 mg compresse" 60 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350283 - "20 mg/10 mg compresse" 90 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350295 - "20 mg/10 mg compresse" 98 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350307 - "20 mg/10 mg compresse" 100 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350319 - "5 mg/10 mg compresse" 84 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045350321 - "10 mg/10 mg compresse" 84 compresse in blister Pa/Al/PVC/Al  
045350333 - "20 mg/10 mg compresse" 84 compresse in blister PA/Al/PVC/Al

**9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**