

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aurozeb 5 mg/10 mg compresse rivestite con film
Aurozeb 10 mg/10 mg compresse rivestite con film
Aurozeb 20 mg/10 mg compresse rivestite con film
Aurozeb 40 mg/10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Aurozeb 5 mg/10 mg
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 5,20 mg di rosuvastatina calcio (equivalente a 5 mg di rosuvastatina) e 10 mg di ezetimibe.
Aurozeb 10 mg/10 mg
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 10,40 mg di rosuvastatina calcio (equivalente a 10 mg di rosuvastatina) e 10 mg di ezetimibe.
Aurozeb 20 mg/10 mg
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 20,80 mg di rosuvastatina calcio (equivalente a 20 mg di rosuvastatina) e 10 mg di ezetimibe.
Aurozeb 40 mg/10 mg
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 41,60 mg di rosuvastatina calcio (equivalente a 40 mg di rosuvastatina) e 10 mg di ezetimibe.

Eccipienti con effetti noti:

Aurozeb 5 mg/10 mg: Ciascuna compressa rivestita con film contiene 200,50 mg di lattosio monoidrato.
Aurozeb 10 mg/10 mg: Ciascuna compressa rivestita con film contiene 200,50 mg di lattosio monoidrato.
Aurozeb 20 mg/10 mg: Ciascuna compressa rivestita con film contiene 200,50 mg di lattosio monoidrato.
Aurozeb 40 mg/10 mg: Ciascuna compressa rivestita con film contiene 200,50 mg di lattosio monoidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

5 mg/10 mg: Compresse rivestite con film giallo chiaro, rotonde, biconvesse, con un diametro di circa 10 mm e "EL 5" impresso su un lato
10 mg/10 mg: Compresse rivestite con film beige, rotonde, biconvesse, con un diametro di circa 10 mm e "EL 4" impresso su un lato
20 mg/10 mg: Compresse rivestite con film gialle, rotonde, biconvesse, con un diametro di circa 10 mm e "EL 3" impresso su un lato
40 mg/10 mg: Compresse rivestite con film bianche, rotonde, biconvesse, con un diametro di circa 10 mm e "EL 2" impresso su un lato

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aurozeb è indicato in aggiunta alla dieta per il trattamento della ipercolesterolemia primaria, come terapia sostitutiva in pazienti adulti adeguatamente controllati con i singoli principi attivi somministrati contemporaneamente allo stesso dosaggio, ma come medicinali separati.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Aurozeb è indicato in pazienti adulti la cui ipercolesterolemia è adeguatamente controllata con i medicinali monocomponenti somministrati separatamente alla stessa dose della associazione raccomandata.

Il paziente deve essere sottoposto a una dieta ipolipidica appropriata, che deve essere mantenuta anche durante il trattamento con Aurozeb.

La dose giornaliera raccomandata è di una compressa al giorno con lo stesso dosaggio, assunta a stomaco vuoto o pieno.

Aurozeb non è adatto per una terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento della dose, se necessario, devono essere effettuati solo con i medicinali monocomponenti e, dopo aver impostato le dosi appropriate, è possibile il passaggio alla combinazione a dose fissa dello specifico dosaggio.

Aurozeb 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg e 20 mg/10 mg compresse rivestite con film non sono indicate per quei pazienti che richiedono un dosaggio di 40 mg di rosuvastatina.

Aurozeb 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 Aurozeb nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Uso negli anziani

Nei pazienti di età superiore a 70 anni la dose iniziale raccomandata è di 5 mg di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4). L'associazione non è adatta per una terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento della dose, se necessario, devono essere effettuati solo con i medicinali monocomponenti e, dopo aver impostato le dosi appropriate, è possibile il passaggio alla combinazione a dose fissa dello specifico dosaggio.

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 5 mg. L'associazione fissa non è adatta per una terapia iniziale. I medicinali monocomponenti devono essere utilizzati per iniziare il trattamento o per modificare la dose.

L'uso della rosuvastatina in pazienti con compromissione renale grave è controindicato per tutte le dosi (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Aurozeb 40 mg/10 mg compresse rivestite con film sono controindicate nei pazienti con compromissione renale moderata. L'uso della rosuvastatina in pazienti con

compromissione renale grave è controindicato per tutte le dosi (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Dosaggio in pazienti con compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio nei pazienti con lieve insufficienza epatica (punteggio Child-Pugh da 5 a 6). Il trattamento con Aurozeb 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). Aurozeb è controindicato nei pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

Etnia

Un'aumentata esposizione sistemica della rosuvastatina è stata osservata nei soggetti asiatici (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Per i pazienti di origine asiatica la dose iniziale raccomandata è di 5 mg. L'associazione fissa non è adatta per una terapia iniziale. I medicinali monocomponenti devono essere utilizzati per iniziare il trattamento o per modificare la dose.

Aurozeb 40 mg/10 mg compresse rivestite con film sono controindicate in questi pazienti (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Polimorfismi genetici

È noto che specifici tipi di polimorfismi genetici possono portare a un aumento dell'esposizione alla rosuvastatina (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti che hanno questi specifici tipi di polimorfismi, è raccomandata una dose giornaliera più bassa di Aurozeb.

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). L'associazione fissa non è adatta per una terapia iniziale. I medicinali monocomponenti devono essere utilizzati per iniziare il trattamento o per modificare la dose.

Aurozeb 40 mg/10 mg compresse rivestite con film sono controindicate in alcuni di questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Terapia concomitante

La rosuvastatina è un substrato per diverse proteine di trasporto (ad esempio OATP1B1 e BCRP). Il rischio di miopatia (inclusa la rhabdomiolisi) è maggiore quando Aurozeb viene somministrato in concomitanza con determinati medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di rosuvastatina a causa delle interazioni con queste proteine trasportatrici (ad esempio 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 Aurozeb. In situazioni in cui la co-somministrazione di questi medicinali con Aurozeb 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).

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Aurozeb deve essere assunto una volta al giorno, alla stessa ora, a stomaco vuoto o pieno.

Le compresse devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua.

4.3 Controindicazioni

Aurozeb è controindicato:

- in pazienti con ipersensibilità ai principi attivi (rosuvastatina, ezetimibe) o a 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 della norma(ULN);
- durante la gravidanza e l'allattamento e nelle donne in età fertile che non usano idonee misure contraccettive;
- in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min);
- in pazienti con miopatia;
- in pazienti trattati contemporaneamente con ciclosporina.

Aurozeb 40 mg/10 mg compresse sono controindicate in pazienti con fattori predisponenti alla miopatia/rabdomiolisi. Tali fattori includono:

- compromissione renale moderata (clearance della creatinina < 60 ml/min);
- ipotiroidismo;
- storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie;
- storia pregressa di tossicità muscolare con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi o fibrati;
- abuso di alcolici;
- casi in cui si può verificare un aumento dei livelli plasmatici della rosuvastatina;
- pazienti asiatici;
- uso concomitante di fibrati.

(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 e in particolare alle dosi maggiori di 20 mg, sono stati riportati effetti a carico della muscolatura scheletrica, ad esempio mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiolisi.

Casi di miopatia e rabdomiolisi sono stati riportati anche con la somministrazione di ezetimibe nella fase post-marketing. Tuttavia, 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 essere associati a un rischio maggiore di rabdomiolisi. Se si sospetta un caso di miopatia in base a sintomi muscolari o essa viene confermata dai livelli di creatinichinasi, l'ezetimibe, qualunque statina e qualunque agente conosciuto per essere associato con un rischio maggiore di rabdomiolisi che il paziente sta assumendo contemporaneamente deve essere interrotto immediatamente. Tutti i pazienti che iniziano la terapia sono invitati a riportare prontamente qualunque dolore muscolare inspiegato, dolorabilità o debolezza (vedere paragrafo 4.8).

Effetti a carico del fegato

In studi clinici controllati di co-somministrazione in cui i pazienti venivano trattati con l'ezetimibe e 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 limite superiore della norma.

Nei pazienti con ipercolesterolemia secondaria, causata da ipotiroidismo o sindrome nefrosica, la patologia primaria deve essere trattata prima di iniziare la terapia con Aurozeb. Aurozeb non è raccomandato nei pazienti con moderata o grave insufficienza epatica, in quanto gli effetti dell'aumento dell'esposizione all'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 malattia renale acuta o progressiva (vedere paragrafo 4.8).

Il tasso di segnalazione di eventi renali gravi durante l'uso post-marketing è più alto con la dose di 40 mg. Si deve valutare la funzionalità renale (almeno ogni 3 mesi) durante i controlli di routine di pazienti trattati con una dose di 40 mg.

Dosaggio della creatinina

Il dosaggio della creatinina (CK) non deve essere misurato dopo intensa attività fisica o in presenza di una possibile altra causa di aumento della CK che possa confondere l'interpretazione del risultato.

Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (> 5 volte l'ULN), deve essere effettuato un test di conferma entro 5-7 giorni. Qualora tale test confermasse un valore basale di CK > 5 volte l'ULN, il trattamento non deve essere iniziato.

Prima del trattamento

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

- compromissione 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 alcolici;
- 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 basale (> 5 volte l'ULN), il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento

Si deve chiedere ai pazienti di comunicare immediatamente la comparsa di inspiegabili dolori muscolari, debolezza o crampi, 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 (> 5 volte l'ULN), o se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani (anche se i livelli di CK sono < 5 volte l'ULN). Nei pazienti asintomatici non è necessario il monitoraggio di routine dei livelli di CK.

Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con statine, inclusa la rosuvastatina. L'IMNM è caratterizzata

cl clinicamente da debolezza muscolare prossimale e da creatinichinasi sierica elevata, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

Negli studi clinici, la somministrazione contemporanea di rosuvastatina e altra terapia concomitante a un piccolo numero di pazienti, 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, l'associazione di Aurozeb e gemfibrozil non è raccomandata. In termini di ulteriori modifiche dei livelli lipidici, il beneficio ottenibile con l'uso combinato di Aurozeb con fibrati o niacina, deve essere attentamente valutato in relazione ai potenziali rischi che tali combinazioni comportano.

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

Acido fusidico

Aurozeb 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 sistemico è considerato essenziale, il trattamento con le statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati segnalati casi di rhabdmiolisi (alcuni fatali) in pazienti che hanno ricevuto un'associazione di acido fusidico e statine (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono consultare immediatamente il medico in caso di sintomi di debolezza muscolare, dolore o dolorabilità.

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 Aurozeb compresse e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretto controllo medico.

Etnia

Gli studi di farmacocinetica dimostrano un aumento dell'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 Aurozeb 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 Aurozeb non sia adeguata (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 classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti ad alto rischio di sviluppare diabete possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno da 5,6 a 6,9 mmol/L, BMI > 30kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali.

Nello studio JUPITER, la frequenza complessiva riportata di diabete mellito è stata di 2,8% nel gruppo trattato con rosuvastatina e di 2,3% nel gruppo trattato con placebo, soprattutto nei pazienti con glicemia a digiuno da 5,6 a 6,9 mmol/L.

Fibrati

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia dell'ezetimibe somministrata con fibrati. Se si sospetta coleditiasi nei pazienti che assumono Aurozeb con fenofibrato, sono indicati esami della colecisti e il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Anticoagulanti

Se Aurozeb viene aggiunto a warfarin, a un altro anticoagulante cumarinico o a fluindione, l'*International Normalised Ratio* (INR) deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.5).

Ciclosporina: Vedere paragrafi 4.3 e 4.5.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Aurozeb nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite, perciò il suo uso non è raccomandato in questa fascia di età.

Malattie epatiche e alcol

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

Intolleranza al lattosio

Aurozeb compresse 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.

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

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

La somministrazione concomitante di Aurozeb con ciclosporina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

In uno studio condotto 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 a un incremento di 3,4 volte (range 2,3 – 7,9 volte) della AUC media per l'ezetimibe totale, rispetto a 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 e insufficienza renale grave in terapia con ciclosporina e con diversi altri medicinali ha mostrato un'esposizione all'ezetimibe totale superiore di 12 volte quella dei relativi controlli trattati solo con ezetimibe. In uno studio di crossover a due periodi su 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 a un aumento medio del 15% della AUC della ciclosporina (intervallo compreso tra una diminuzione del 10% e un aumento del 51%), rispetto a 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.

Gemfibrozil e altri prodotti ipolipemizzanti: Il dosaggio di 40 mg di rosuvastatina è controindicato in uso concomitante con un fibrato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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 alla rosuvastatina (vedere la Tabella del paragrafo 4.5). Per esempio, in uno studio di farmacocinetica, la somministrazione contemporanea nei volontari sani di 10 mg di rosuvastatina e un'associazione di due inibitori delle proteasi (300 mg di atazanavir/100 mg di ritonavir) è stata associata con un aumento approssimativo rispettivamente di 3 volte e 7 volte della AUC e della C_{max}. L'uso concomitante di rosuvastatina e alcune associazioni 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 la Tabella del paragrafo 4.5). L'associazione non è adatta per una terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento della dose, se necessario, devono essere effettuati solo con i medicinali monocomponenti e, dopo aver impostato le dosi appropriate, è possibile il passaggio all'associazione fissa dello specifico dosaggio.

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 Aurozeb 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 del 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 dare miopatia anche quando vengono somministrati da soli.

Nei pazienti che assumono fenofibrato e ezetimibe, i medici devono tenere in considerazione il possibile rischio di colelitiasi e di malattie della colecisti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se si sospetta colelitiasi nei pazienti che assumono ezetimibe e fenofibrato, sono indicati esami

della colecisti e 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 sugli animali, 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 rhabdmiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico e statine. Il meccanismo di questa interazione (farmacodinamica o farmacocinetica, o entrambe) è ancora sconosciuto. Sono stati riportati casi di rhabdmiolisi (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 2 ore dopo la rosuvastatina. La rilevanza clinica di tale interazione non è stata studiata.

La somministrazione concomitante di antiacidi ha diminuito il tasso di assorbimento dell'ezetimibe ma non ha avuto effetto sulla biodisponibilità dell'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 della AUC_{0-t} del 20% e una diminuzione della C_{max} di rosuvastatina 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 la rosuvastatina non è né un inibitore né un induttore degli isoenzimi del citocromo P450. Inoltre, la rosuvastatina non è un 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 l'ezetimibe non induce gli enzimi del citocromo P450 coinvolti nel metabolismo dei farmaci. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative fra l'ezetimibe e 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 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 Normalised Ratio). La sospensione del trattamento o una riduzione del dosaggio di rosuvastatina può comportare una diminuzione dell'INR. In queste situazioni, è opportuno effettuare un monitoraggio appropriato dell'INR.

La somministrazione concomitante di ezetimibe (10 mg una volta al giorno) non ha avuto effetti significativi sulla biodisponibilità di warfarin e sul tempo di protrombina in uno studio

su dodici uomini adulti sani. Tuttavia, vi sono state segnalazioni post-marketing di incrementi dell'INR in pazienti che avevano aggiunto ezetimibe a warfarina e a fluindione. Se Aurozeb viene aggiunto a warfarin, un altro anticoagulante cumarinico o a fluindione, l'INR deve essere appropriatamente monitorato (vedere paragrafo 4.4).

Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva: L'uso contemporaneo di rosuvastatina e di contraccettivi orali ha causato un aumento della 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 soggetti 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 (LDL-C) dovuta all'aggiunta di ezetimibe alla colestiramina può essere diminuita da questa interazione (vedere paragrafo 4.2).

Statine: Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando l'ezetimibe è stato somministrato insieme a atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

Altri medicinali: 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 dapsona, destrometorfano, digossina, glipizide, tolbutamide o midazolam nel corso della somministrazione concomitante. La cimetidina, in somministrazione concomitante con l'ezetimibe, non ha avuto effetto sulla biodisponibilità dell'ezetimibe.

Interazioni che richiedono aggiustamenti della dose di rosuvastatina (vedere anche la Tabella sotto): 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 di rosuvastatina non superi quella che si avrebbe verosimilmente con una dose da 40 mg al giorno di rosuvastatina assunta senza medicinali potenzialmente interagenti, ad esempio una dose da 20 mg di 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).

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 della AUC di rosuvastatina*
Ciclosporina 75 mg BID fino a 200 mg BID, 6 mesi	10 mg OD, 10 giorni	↑ di 7,1 volte

Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 giorni	10 mg, dose singola	↑ di 3,1 volte
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 giorni	20 mg OD, 7 giorni	↑ di 2,1 volte
Clopidogrel 300 mg dose da carico, seguita da 75 mg alle 24 ore	20 mg, dose singola	↑ di 2 volte
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	80 mg, dose singola	↑ di 1,9 volte
Eltrombopag 75 mg OD, 10 giorni	10 mg, dose singola	↑ di 1,6 volte
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 giorni	10 mg OD, 7 giorni	↑ di 1,5 volte
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 giorni	10 mg, dose singola	↑ di 1,4 volte
Dronedarone 400 mg BID	Non disponibile	↑ di 1,4 volte
Itraconazolo 200 mg OD, 5 giorni	10 mg, dose singola	↑ di 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	↔
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	↓ del 28%
Baicalina 50 mg TID, 14 giorni	20 mg, dose singola	↓ del 47%
Regorafenib 160 mg, OD, 14 giorni	5 mg, dose singola	↑ di 3,8 volte
Simeprevir 150 mg, OD, 7 Giorni	10 mg, dose singola	↑ di 2,8 volte

*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 una terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento della dose, se necessario, devono essere effettuati solo con i medicinali monocomponenti e, dopo aver impostato le dosi appropriate, è possibile il passaggio all'associazione fissa del dosaggio appropriato.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Aurozeb è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento.

Le donne in età fertile devono adottare opportune 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 sugli animali hanno fornito prove limitate di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Se una paziente in terapia con Aurozeb 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 circa l'uso di ezetimibe in monoterapia non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti nocivi diretti o 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 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 l'ezetimibe è escreto nel latte materno.

Fertilità

Non sono disponibili dati di 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

Aurozeb non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di 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 state 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 a causa di eventi avversi è stato paragonabile fra ezetimibe e placebo.

Secondo i dati disponibili 1.200 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 l'incremento delle transaminasi epatiche, problemi gastrointestinali e dolori muscolari. Questi sono effetti indesiderati ben noti 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 (da $\geq 1/100$ a $\geq 1/10$); Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $\geq 1/100$); Rara (da $\geq 1/10.000$ a $\geq 1/1.000$); Molto rara ($\geq 1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per organi e sistemi (SOC) del MedDRA	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			trombocitopenia ²		trombocitopenia ⁵
Disturbi del sistema immunitario			reazioni di ipersensibilità, incluso angioedema ²		ipersensibilità (compresi eruzione cutanea, orticaria, anafilassi e angioedema) ⁵
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	cefalea ^{2,4} , vertigini ²	parestesia ⁴		polineuropatia ² , perdita di memoria ²	neuropatia periferica ² disturbi del sonno (compresi insonnia e incubi) ² vertigini ⁵ ; parestesia ⁵
Patologie vascolari		vampate di calore ³ ; ipertensione ³			

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		tosse ³			tosse ² dispnea ^{2, 5}
Patologie gastrointestinali	costipazione ² , nausea ² , dolore addominale ^{2, 3} diarrea ³ , flatulenza ³	dispepsia ³ ; malattia da reflusso gastroesofageo ³ ; nausea ³ secchezza delle fauci ⁴ ; gastrite ⁴	pancreatite ²		diarrea ² pancreatite ⁵ ; costipazione ⁵
Patologie epatobiliari			aumento delle transaminasi epatiche ²	ittero ² , epatite ²	epatite ⁵ , 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
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	mialgia ^{2, 4}	artralgia ³ ; spasmi muscolari ³ ; dolori al collo ³ mal di schiena ⁴ ; debolezza muscolare ⁴ ; dolore alle estremità ⁴	miopatia (compresa miosite) ² , rabbdomiolisi ² sindrome lupus-simile rotture muscolari	artralgia ²	artralgia ⁵ , miopatia necrotizzante immuno-mediata ² , disturbi tendinei, a volte complicati da rottura ² , mialgia ⁵ ; miopatia/rabbdomiolisi ⁵ (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie				ematuria ²	

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				ginecomastia ²	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia ² affaticamento ³	dolori al petto ³ , dolore ³ , astenia ⁴ , edema periferico ⁴			edema ² astenia ⁵
Esami diagnostici	incremento della ALT e/o della AST ⁴	incremento della ALT e/o della AST ³ ; incremento della CPK ematica ³ , incremento della gamma-glutamyl transferasi ³ , test di funzionalità epatica anomala ³			

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

²Il profilo della reazione avversa per la rosuvastatina basato sui dati ricavati dagli studi clinici e ampia esperienza post-marketing.

³Ezetimibe in monoterapia. Reazioni avverse osservate in pazienti trattati con ezetimibe (N=2396) e con un'incidenza maggiore del placebo (N=1159)

⁴Ezetimibe 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).

⁵Ulteriori 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.

Come con gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'incidenza di reazioni avverse da farmaco tende a 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 ++ e oltre è stato riscontrato in meno dell'1% dei pazienti talora durante il trattamento con 10 mg e 20 mg e 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 finora 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 e in particolare alle dosi > 20 mg, sono stati riportati effetti a carico della muscolatura scheletrica, per esempio 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 (> 5 volte l'ULN), il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.4).

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

Con alcune statine sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

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

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

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 volte l'ULN consecutive) 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 volte l'ULN sono stati segnalati per 4 pazienti su 1.674 (0,2%) trattati solo con ezetimibe 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 Aurozeb nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 5.1).

Rosuvastatina: Incrementi di creatininasasi > 10 volte l'ULN e sintomi muscolari in seguito ad attività fisica o aumento dell'attività fisica sono stati osservati più frequentemente in uno studio clinico della durata di 52 settimane condotto in bambini e adolescenti rispetto a quanto osservato negli adulti. Su altri aspetti, il profilo di sicurezza di rosuvastatina è stato simile nei bambini e adolescenti rispetto agli adulti.

Ezetimibe: In 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 volte l'ULN consecutive) 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 volte l'ULN). Non è stato riportato alcun caso di miopatia. Questo studio non è adatto per il confronto delle reazioni avverse rare.

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 volte l'ULN consecutive) 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 volte l'ULN). Non è stato riportato alcun caso di miopatia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse 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 riportato all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse> .

4.9 Sovradosaggio

Non esistono dati pubblicati relativi al sovradosaggio di rosuvastatina.

Non è disponibile un trattamento specifico in caso di sovradosaggio con rosuvastatina.

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 nei cani.

Sono stati segnalati pochi casi di sovradosaggio con ezetimibe: la maggioranza di essi non è stata associata a effetti indesiderati. Quelli riportati non sono risultati gravi.

In caso di sovradosaggio, si devono instaurare un trattamento sintomatico e delle 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 del profilo lipidico; inibitori della HMG-CoA reduttasi in associazione con altre sostanze che modificano il profilo lipidico;
Codice ATC: C10BA06

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 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 LDL presenti sulla superficie cellulare, con conseguente aumento della captazione e del catabolismo di LDL e inibisce la sintesi epatica di VLDL, riducendo di conseguenza il numero totale di particelle VLDL e LDL.

Ezetimibe

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

L'effetto terapeutico viene ottenuto entro 1 settimana dall'inizio del trattamento 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

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 [¹⁴C]-colesterolo senza alcun effetto sull'assorbimento di trigliceridi, acidi grassi, acidi biliari, progesterone, etinilestradiolo o le vitamine liposolubili A e D.

Efficacia e sicurezza clinica

Uno studio clinico randomizzato di 6 settimane, in doppio cieco e a gruppi paralleli, ha valutato la sicurezza e l'efficacia dell'ezetimibe (10 mg) in concomitanza a 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 somministrato 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). Rosuvastatina 40 mg è risultata efficace 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 bassa dose 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 esentato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Aurozeb in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica in caso di trattamento di elevati livelli di colesterolo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Terapia in associazione di rosuvastatina e ezetimibe

L'uso concomitante di 10 mg di rosuvastatina e 10 mg di ezetimibe ha determinato un incremento pari a 1,2 volte della AUC della rosuvastatina in soggetti ipercolesterolemici.

Un'interazione farmacodinamica, in termini di effetti avversi, tra la rosuvastatina e l'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 assorbita ampiamente dal fegato, che è il sito primario di sintesi del colesterolo e di eliminazione dell'LDL-C. Il volume di distribuzione della rosuvastatina è di circa 134 L. Circa il 90% della 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 la 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 della 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: 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 si modifica con l'aumentare del dosaggio. La media geometrica della clearance plasmatica è di circa 50 litri/ora (coefficiente di variazione del 21,7%).

Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, la captazione epatica della rosuvastatina coinvolge il trasportatore di membrana OATP-C. Questo trasportatore è importante per l'eliminazione epatica della rosuvastatina.

Linearità: L'esposizione sistemica della rosuvastatina aumenta in proporzione alla dose. I parametri farmacocinetici non si modificano dopo la somministrazione di dosi ripetute giornaliere.

Popolazioni speciali

Età e genere: Non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente rilevante in base all'età o al genere sulla farmacocinetica della rosuvastatina negli adulti. La farmacocinetica della rosuvastatina nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote era 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 C_{max} nei soggetti asiatici (giapponesi, cinesi, filippini, vietnamiti e coreani) confrontati

con i soggetti caucasici. I soggetti asiatici-indiani mostrano un aumento di circa 1,3 volte dei valori mediani di AUC e C_{max} .

Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato differenze clinicamente rilevanti di farmacocinetica tra i gruppi caucasici e neri.

Insufficienza renale: In uno studio condotto in soggetti con diverso grado di compromissione 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 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 stadio stazionario erano maggiori di circa il 50% rispetto a quelle dei volontari sani.

Insufficienza epatica: In uno studio condotto su soggetti con diverso grado di compromissione epatica, non è stata rilevata alcuna evidenza di un' aumentata esposizione a rosuvastatina in soggetti con punteggio Child-Pugh uguale o minore di 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 superiore a 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 a 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 Aurozeb.

Popolazione pediatrica: I parametri farmacocinetici della rosuvastatina in pazienti pediatriche con ipercolesterolemia familiare eterozigote di età fra 10 e 17 anni non sono stati pienamente caratterizzati. Un piccolo studio farmacocinetico con rosuvastatina (somministrata in compresse) condotto su 18 pazienti pediatriche ha dimostrato che l'esposizione nei pazienti pediatriche è comparabile a quella nei pazienti adulti. Inoltre, i risultati indicano che non ci si aspetta una grande deviazione dalla proporzionalità della dose.

Ezetimibe

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

La somministrazione concomitante di cibo (pasti ad alto contenuto di grassi o senza grassi) non ha avuto effetto sulla biodisponibilità orale dell'ezetimibe. L'ezetimibe può essere somministrato a stomaco vuoto o pieno.

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

Biotrasformazione: L'ezetimibe è metabolizzato principalmente nell'intestino tenue e nel fegato attraverso la coniugazione a glucuronide (una reazione di fase II), con successiva

escrezione biliare. È stato osservato un minimo metabolismo ossidativo (una reazione di fase I) in tutte le specie valutate. L'ezetimibe e l'ezetimibe-glucuronide sono i principali composti farmacoderivati rinvenuti nel plasma, e costituiscono rispettivamente circa il 10-20% e l'80-90% del totale del farmaco presente nel plasma. Sia ezetimibe che ezetimibe-glucuronide, sono lentamente eliminati dal plasma con evidenza di significativo ricircolo enteroepatico. L'emivita di ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide è di circa 22 ore.

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

Popolazioni speciali

Età e genere: 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 colesterolo LDL e il profilo di sicurezza sono paragonabili fra individui anziani e giovani trattati con ezetimibe. Pertanto, non è necessario un aggiustamento del dosaggio negli anziani.

Le concentrazioni plasmatiche dell'ezetimibe totale sono leggermente superiori (circa il 20%) nelle donne rispetto agli uomini. La riduzione del colesterolo LDL e il profilo di sicurezza sono paragonabili fra uomini e donne trattati con ezetimibe. Pertanto, non è necessario l'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; clearance della creatinina media ≤ 30 ml/min/1,73 m²), la AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 1,5 volte rispetto ai soggetti sani (n=9). Tale risultato non è 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 singola dose di 10 mg di ezetimibe, la AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 1,7 volte nei pazienti con insufficienza epatica lieve (punteggio Child-Pugh di 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), la AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 4 volte il giorno 1 e il giorno 14, rispetto ai soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti con insufficienza epatica lieve. Aurozeb non è raccomandato nei pazienti con moderata o grave insufficienza epatica (punteggio Child-Pugh superiore a 9), in quanto gli effetti dell'aumento dell'esposizione all'ezetimibe non sono noti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica: La farmacocinetica dell'ezetimibe è simile nei bambini ≥ 6 anni di età 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 ipercolesterolemia omozigote (HoFH), eterozigote (HeFH) o sitosterolemia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di co-somministrazione con ezetimibe e statine, gli effetti tossici osservati sono stati essenzialmente quelli tipicamente associati alle statine. Alcuni degli effetti tossici sono

stati più pronunciati di quelli osservati nel corso del trattamento con le sole statine. Ciò viene attribuito alle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nella terapia di somministrazione concomitante. Nessuna di queste interazioni è stata riscontrata negli studi clinici. Episodi di miopia si sono verificati nei ratti solo a seguito dell'esposizione a dosaggi di diverse volte maggiori rispetto al dosaggio terapeutico nell'essere umano (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* e *in vitro* l'ezetimibe, somministrato da solo o in somministrazione concomitante con le statine, non ha mostrato potenziale genotossico. I test di cancerogenicità a lungo termine sull'ezetimibe sono risultati negativi. La somministrazione concomitante di ezetimibe e statine non è risultata 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 e potenziale carcinogenico. Studi specifici per gli effetti sull'hERG non sono stati valutati. Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica, sono le seguenti: in studi di tossicità a dosi ripetute sono state osservate modifiche istopatologiche del fegato, probabilmente a causa dell'azione farmacologica della rosuvastatina, nel topo, nel ratto e in minor misura con effetti sulla cistifellea nei cani, ma non nelle scimmie. Inoltre, 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, minor peso e sopravvivenza del cucciolo, osservati alle dosi tossiche materne, dove esposizioni sistemiche sono state decisamente sopra il livello terapeutico di esposizione.

Ezetimibe: Gli studi sulla tossicità cronica dell'ezetimibe negli 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. Tuttavia, in uno studio di un anno su cani trattati con dosi fino a 300 mg/kg/die non sono stati osservati aumenti nell'incidenza di coleditiasi o altri effetti a livello epatobiliare. La significatività di questi dati per l'uomo non è nota. Un rischio di litogenesi associato all'uso terapeutico di ezetimibe non può essere escluso.

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 ratti femmine e coniglie gravide trattate con dosi multiple di 1.000 mg/kg/die. La somministrazione di ezetimibe in concomitanza con lovastatina ha mostrato di avere effetti letali per l'embrione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa (uguale per tutti i dosaggi):

Cellulosa microcristallina (E460)
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E572)
Povidone K30 (E1201)
Croscarmellosa sodica (E468)
Sodio laurilsolfato (E487)
Lattosio monoidrato

Ipromellosa 2910 (E464)

Rivestimento:

Opadry giallo (5 mg/10 mg)
Ipromellosa 2910 (E464)
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Ossido di ferro giallo (E172)
Talco (E553b)
Ossido di ferro rosso (E171)
Opadry beige (10 mg/10 mg)
Ipromellosa 2910 (E464)
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Ossido di ferro giallo (E172)
Talco (E553b)

Vivacoat giallo (20 mg/10 mg)
Ipromellosa 2910 (E464)
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Ossido di ferro giallo (E172)
Talco (E553b)

Opadry bianco (40 mg/10 mg)
Lattosio monoidrato
Ipromellosa 2910 (E464)
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservarlo nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità e dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni da 30 compresse rivestite con film in blister a freddo (OPA/AL/PVC/Al).
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Aurora Biofarma s.r.l.
Via Nicola Antonio Porpora 127,
Milano, 20131,
Italia

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

**049228012 - "5mg/10mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister
Opa/Al/Pvc/Al**

**049228024 - "10mg/10mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister
Opa/Al/Pvc/Al**

**049228036 - "20mg/10mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister
Opa/Al/Pvc/Al**

**049228048 - "40mg/10mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister
Opa/Al/Pvc/Al**

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

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO