

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cholecomb 5 mg/10 mg capsule rigide
Cholecomb 10 mg/10 mg capsule rigide
Cholecomb 20 mg/10 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cholecomb 5 mg/10 mg capsule rigide
Ogni capsula contiene 5 mg di rosuvastatina (come zinco rosuvastatina) e 10 mg di ezetimibe.

Cholecomb 10 mg/10 mg capsule rigide
Ogni capsula contiene 10 mg di rosuvastatina (come zinco rosuvastatina) e 10 mg di ezetimibe.

Cholecomb 20 mg/10 mg capsule rigide
Ogni capsula contiene 20 mg di rosuvastatina (come zinco rosuvastatina) e 10 mg di ezetimibe

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule, rigide.

Cholecomb 5 mg/10 mg capsule rigide: Capsule rigide in gelatina, non contrassegnate a chiusura automatica del tipo Coni Snap, taglia 0, con cappuccio di colore giallo e corpo bianco riempito con due compresse. La lunghezza della capsula è di circa 21.7 mm (\pm 0.5 mm).

Cholecomb 10 mg/10 mg capsule rigide: Capsule rigide in gelatina, non contrassegnate a chiusura automatica del tipo Coni Snap, taglia 0, con cappuccio e corpo giallo riempito con due compresse. La lunghezza della capsula è di circa 21.7 mm (\pm 0.5 mm).

Cholecomb 20 mg/10 mg capsule rigide: Capsule rigide in gelatina, non contrassegnate a chiusura automatica del tipo Coni Snap, taglia 0, con cappuccio di colore caramello e corpo giallo riempito con due compresse. La lunghezza della capsula è di circa 21.7 mm (\pm 0.5 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cholecomb è indicato, in aggiunta alla dieta, nel trattamento dell'ipercolesterolemia primaria come terapia sostitutiva in pazienti adulti adeguatamente controllati con i singoli principi attivi somministrati contemporaneamente allo stesso dosaggio dell'associazione fissa, ma come prodotti separati.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Cholecomb è indicato nei pazienti adulti la cui ipercolesterolemia è adeguatamente controllata con le preparazioni a base dei monocomponenti somministrati separatamente, allo stesso dosaggio della combinazione raccomandata.

Il paziente deve seguire un'appropriata dieta povera di grassi e continuare questo regime durante il trattamento con Cholecomb.

La dose giornaliera raccomandata è di una capsula al giorno del dosaggio indicato, a stomaco vuoto o pieno.

Cholecomb non è adatto per la terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento della dose (se necessario) deve essere compiuto solo con i monocomponenti e dopo aver stabilito le dosi opportune è possibile il passaggio all'associazione fissa della concentrazione appropriata.

Cholecomb 5mg/10mg, 10 mg/10 mg and 20 mg/10 mg capsule rigide non è indicato per quei pazienti che richiedono un dosaggio di 40 mg di rosuvastatina.

Cholecomb deve essere preso o ≥ 2 ore prima o ≥ 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante di acidi biliari.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Cholecomb nei soggetti di età inferiore ai 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 fornita alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Anziani

Nei pazienti sopra i 70 anni è raccomandata una dose iniziale di 5 mg di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4). La combinazione non è adatta per una terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento della dose, se necessari, devono essere compiuti con monocomponenti e, dopo aver stabilito le opportune dosi, è possibile il passaggio all'associazione fissa della concentrazione appropriata.

Compromissione renale

Non risulta necessario un aggiustamento di dosaggio nei pazienti con una lieve o una moderata compromissione renale.

La dose iniziale raccomandata è di 5 mg di rosuvastatina in pazienti con una moderata compromissione renale (clearance della creatinina <60 ml/min). L'associazione fissa non è adatta per una terapia iniziale. Le preparazioni a base dei singoli principi attivi devono essere utilizzate per iniziare il trattamento o per modificare la dose.

L'uso di rosuvastatina in pazienti con grave compromissione renale è controindicato a qualunque dosaggio (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Compromissione epatica

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

Razza

Un'incrementata esposizione sistemica di rosuvastatina è stata osservata in soggetti asiatici (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). La dose iniziale raccomandata è di 5 mg di rosuvastatina per i pazienti con ascendenza asiatica. L'associazione fissa non è adatta per la terapia iniziale. Le preparazioni a base dei singoli principi attivi devono essere utilizzati per incominciare il trattamento o modificare la dose.

Polimorfismi genetici

Sono note tipologie specifiche di polimorfismo genetico che possono portare a un incremento dell'esposizione alla rosuvastatina (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti che presentano questo polimorfismo è raccomandata una dose giornaliera di Cholecomb più bassa.

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). L'associazione fissa non è adatta per una terapia iniziale. Le preparazioni a base dei singoli principi attivi devono essere utilizzate per iniziare il trattamento o per modificare il dosaggio.

Terapia concomitante

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

Modo di somministrazione

Uso orale

Cholecomb deve essere assunto una volta al giorno allo stesso orario a stomaco pieno o vuoto. La capsula deve essere inghiottita intera con un bicchiere d'acqua.

4.3 Controindicazioni

Cholecomb è controindicato:

- nei pazienti con ipersensibilità ai principi attivi (rosuvastatina, ezetimibe) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- in pazienti con malattie epatiche attive, tra cui inspiegati e persistenti aumenti delle transaminasi sieriche e ogni altro aumento di transaminasi sieriche che ecceda di tre volte il normale limite superiore (ULN).
- durante la gravidanza o l'allattamento e nelle donne in età fertile che non usano le misure contraccettive appropriate.
- in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatina <30 ml/min).
- in pazienti affetti da miopatia
- in pazienti che assumono in concomitanza la sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafo 4.5)
- in pazienti che assumono in concomitanza la ciclosporina.

(Vedere paragrafi 4.4, 4.5 and 5.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gravi reazioni avverse cutanee

Gravi reazioni avverse cutanee, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che potrebbero essere pericolose per la vita o fatali, sono state riportate con rosuvastatina. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi di reazioni cutanee gravi e devono essere attentamente monitorati. Se compaiono segni e sintomi indicativi di questa reazione, Cholecomb deve essere interrotto immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.

Se il paziente ha sviluppato una reazione grave come SJS o DRESS con l'uso di Cholecomb, il trattamento con Cholecomb non deve essere riavviato in questo paziente in nessun momento.

Effetti muscolo scheletrici

Sono stati segnalati effetti indesiderati muscolo scheletrici come mialgia, miopatia e, raramente rabdomiolisi in pazienti trattati con rosuvastatina con tutte le dosi, e in particolare con dosi superiori a 20 mg.

Casi di miopatia e rabdomiolisi sono stati riportati anche con ezetimibe nella fase post-marketing. In ogni caso, la rabdomiolisi è stata segnalata molto raramente con l'utilizzo di ezetimibe in monoterapia e con l'aggiunta di ezetimibe ad altri agenti noti per aumentare il rischio di rabdomiolisi. Se si sospetta un caso di miopatia in base a sintomi muscolari o essa viene confermata dai livelli di creatina chinasi, l'ezetimibe, qualunque statina e qualunque agente conosciuto per essere associato ad alti rischi di rabdomiolisi che il paziente sta assumendo in concomitanza, deve essere interrotto immediatamente. Tutti i pazienti che iniziano la terapia devono essere messi al corrente del rischio di miopatia e devono essere avvisati di riferire prontamente qualsiasi dolore, dolorabilità o debolezza muscolari (vedere paragrafo 4.8).

Misure della Creatina Chinasi

La Creatina Chinasi (CK) non deve essere misurata in seguito a intenso esercizio fisico o in presenza di una possibile altra causa di aumento della CK, che possa confondere l'interpretazione dei risultati. Se i livelli di CK sono significativamente alti al valore basale (>5xULN), deve essere eseguito un test di conferma entro 5-7 giorni.

Se il test conferma un valore basale di CK > 5xULN, il trattamento non deve essere iniziato.

Prima del trattamento

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

- compromissione renale
- ipotiroidismo
- storia personale o familiare di disordini muscolari ereditari
- precedente storia di tossicità muscolare con un altro inibitore della HMG-CoA reduttasi o con 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 il rischio di trattamento deve essere considerato in relazione ai possibili benefici e si raccomanda il monitoraggio clinico. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (>5xULN) il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento

I pazienti devono immediatamente segnalare qualsiasi dolore muscolare inspiegabile, debolezza o crampi, in particolare se associati a malessere o febbre. In questi pazienti è necessario misurare i livelli di CK. La terapia deve essere interrotta se i livelli di CK risultassero marcatamente elevati (>5xULN) o i sintomi muscolari fossero acuti e causassero disagio giornaliero (anche se i livelli di CK fossero ≤5xULN). Il monitoraggio di routine dei livelli di CK nei pazienti asintomatici non è garantito.

Sono molto rari i casi di una miopatia necrotizzante mediata dal sistema immunitario (IMNM) durante o dopo il trattamento con statine, tra cui la rosuvastatina. L'IMNM è clinicamente caratterizzata da debolezza muscolare prossimale e da elevati livelli sierici di creatina chinasi, che persistono nonostante l'interruzione del trattamento della statina. Negli studi clinici non è stato riscontrato un aumento degli effetti muscolo scheletrici in un piccolo numero di pazienti trattati con rosuvastatina e con terapia concomitante. In ogni caso, un aumento nell'incidenza della miosite e della miopatia è stato riscontrato nei pazienti che ricevevano altri inibitori della HMG-CoA reduttasi insieme ai derivati dell'acido fibrico tra cui gemfibrozil, ciclosporina, acido nicotinico, antifungini azolici, inibitori di proteasi e antibiotici macrolidi. Gemfibrozil aumenta il rischio di miopatia quando somministrato con inibitori della HMG-CoA reduttasi. Pertanto, la combinazione di Cholecomb con Gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio di ulteriori alterazioni dei livelli lipidici attraverso l'uso combinato di Cholecomb con i fibrati o la niacina deve essere attentamente considerato in relazione ai potenziali rischi associati a queste combinazioni.

Cholecomb non deve essere utilizzato nei pazienti con una condizione acuta e seria che suggerisca miopatia o che predisponga allo sviluppo di un'insufficienza renale secondaria fino alla rhabdomiolisi (per esempio setticemia, ipotensione, interventi

chirurgici rilevanti, traumi, gravi disordini metabolici, endocrini ed elettrolitici; o convulsioni non controllate).

Acido fusidico

Cholecomb non deve essere co-somministrato insieme a formulazioni sistemiche 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 a base di statina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati segnalati casi di rhabdmiolisi (inclusi alcuni fatali) in pazienti trattati con acido fusidico e in associazione con statine (vedere paragrafo 4.5). Al paziente deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente al medico in caso di sintomi di debolezza muscolare, dolore o dolorabilità.

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

In circostanze eccezionali, laddove sia necessaria una terapia prolungata a base di acido fusidico sistemico, ad esempio, per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di somministrare Cholecomb in concomitanza con acido fusidico deve essere presa in considerazione esclusivamente caso per caso e sotto stretto controllo medico.

Effetti epatici

In studi clinici di co-somministrazione controllati condotti in pazienti che ricevono ezetimibe con una statina sono stati segnalati aumenti consecutivi delle transaminasi (≥ 3 volte il normale limite superiore [ULN]). Si raccomanda di effettuare i test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e di ripeterli dopo 3 mesi dall'inizio del trattamento con rosuvastatina. Il trattamento con la rosuvastatina deve essere interrotto o la dose deve essere ridotta se il livello delle transaminasi sieriche risulta essere 3 volte maggiore il normale limite superiore.-

Nei pazienti con ipercolesterolemia secondaria, causata da ipotiroidismo o sindrome nefrosica, la patologia primaria deve essere trattata prima di iniziare la terapia con Cholecomb.

A causa degli effetti non noti relativi all'aumento dell'esposizione all' ezetimibe, Cholecomb non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave (vedere paragrafo 5.2).

Effetti renali

In pazienti trattati con dosi più elevate di rosuvastatina, in particolare da 40 mg, è stata osservata proteinuria, per lo più tubulare in origine, rilevata da test con strisce reattive (dipstick), e che nella maggior parte dei casi è stata transitoria o intermittente. La proteinuria non sembra essere predittiva di malattie renali acute o progressive (vedere paragrafo 4.8).

Razza

Studi farmacocinetici sulla rosuvastatina mostrano un aumento nell'esposizione di soggetti asiatici rispetto ai caucasici (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Inibitori di proteasi

Un aumento dell'esposizione sistemica alla rosuvastatina è stata osservata in soggetti a cui era stata somministrata la rosuvastatina in concomitanza con vari inibitori di proteasi in combinazione con ritonavir. E' necessario considerare sia il

beneficio della riduzione dei lipidi tramite l'uso di Cholecomb nei pazienti affetti da HIV trattati con inibitori delle proteasi, sia la possibilità di un aumento delle concentrazioni plasmatiche della rosuvastatina all'inizio del trattamento e nella fase di aggiustamento della dose nei pazienti trattati con inibitori di proteasi. L'uso concomitante con alcuni inibitori di proteasi non è raccomandato a meno che la dose di Cholecomb non sia aggiustata (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Malattia polmonare Interstiziale

Sono stati riportati casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale con alcune statine, specialmente durante terapie polmonari a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Questa malattia si può manifestare con dispnea, tosse non produttiva e deterioramento della salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato una malattia polmonare interstiziale, la terapia con la statina deve essere interrotta.

Diabete mellito

Alcune evidenze cliniche suggeriscono che le statine come classe di farmaci aumentano il glucosio nel sangue, e in alcuni pazienti ad alto rischio di sviluppare diabete possono indurre un livello di iperglicemia che richieda un trattamento clinico appropriato per il diabete. In ogni caso, questo rischio è compensato dalla riduzione del rischio vascolare con le statine, e perciò non dovrebbe essere considerato come una ragione per interrompere il trattamento con le statine. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno da 5.6 a 6.9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², trigliceridi aumentati, ipertensione) devono essere clinicamente e biochimicamente monitorati secondo le linee guida nazionali. Nello studio JUPITER la frequenza complessiva di diabete mellito riportata è stata di 2.8% per la rosuvastatina e 2.3% per il placebo, per lo più in pazienti con glicemia a digiuno da 5.6 a 6.9 mmol/l.

Fibrati

La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe somministrata con fibrati non sono state stabilite. Se si sospetta colelitiasi nei pazienti trattati con Cholecomb e fenofibrato, si consigliano ulteriori analisi alla colecisti e l'interruzione della terapia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Anticoagulanti

Se Cholecomb è aggiunto a warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico, o a fluindione, l'Indice Internazionale Normalizzato (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 Cholecomb nei ragazzi 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

Cholecomb deve essere utilizzato con cautela in pazienti che consumano eccessive quantità di alcol e/o hanno un'anamnesi di malattie epatiche.

Cholecomb contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula rigida, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Controindicazioni

Ciclosporina: Durante il trattamento concomitante di rosuvastatina e ciclosporina, i valori AUC di rosuvastatina sono stati in media 7 volte più alti di quelli osservati in volontari sani (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante non ha influito sulle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina.

La co-somministrazione di Cholecomb con ciclosporina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Durante uno studio condotto su otto pazienti sottoposti a trapianto renale, con una clearance della creatinina > a 50 ml/min in trattamento con una dose stabile di ciclosporina, una singola dose di ezetimibe da 10 mg ha determinato un incremento di 3,4 volte (range tra 2,3 e 7,9) della AUC media dell'ezetimibe totale rispetto a una popolazione sana di controllo, in trattamento soltanto con ezetimibe, proveniente da un altro studio (n=17).

Durante un altro studio, un paziente sottoposto a trapianto renale, con compromissione renale grave in trattamento con ciclosporina e altri medicinali, ha mostrato un'esposizione 12 volte maggiore dell'ezetimibe totale rispetto ad altri soggetti della popolazione di controllo in trattamento soltanto con ezetimibe. In uno studio incrociato in due fasi su 12 individui sani, una somministrazione quotidiana di 20 mg di ezetimibe per 8 giorni con una singola dose di ciclosporina da 100 mg al settimo giorno ha determinato un aumento medio del 15% della AUC della ciclosporina (range da riduzione del 10% a incremento del 51%) rispetto a una singola dose di 100 mg di ciclosporina assunta da sola. Non è stato condotto alcuno studio controllato sull'effetto della somministrazione concomitante di ezetimibe sull'esposizione alla ciclosporina in pazienti con trapianto renale.

Combinazioni non raccomandate

Inibitori di Proteasi: Sebbene l'effettivo meccanismo di interazione non sia noto, l'uso concomitante di un inibitore di proteasi può incrementare fortemente l'esposizione alla rosuvastatina (vedere la tabella al paragrafo 4.5). Per esempio, in uno studio farmacocinetico, la co-somministrazione di 10 mg di rosuvastatina ed una combinazione di due inibitori di proteasi (300 mg atazanavir / 100 mg ritonavir) in volontari sani è stata associata ad un incremento di 3 e 7 volte rispettivamente dell'AUC e della C_{max} della rosuvastatina. L'uso concomitante di rosuvastatina e alcune combinazioni di inibitori di proteasi può essere considerato dopo attenta valutazione degli aggiustamenti della dose di rosuvastatina sulla base dell'aumento previsto dell'esposizione alla rosuvastatina stessa (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e la Tabella al paragrafo 4.5). L'associazione non è adatta per una terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento del dosaggio, se necessario, devono essere fatti con i monocomponenti e il passaggio all'associazione a dose fissa della concentrazione appropriata è possibile solo dopo aver determinato i dosaggi opportuni.

Inibitori dei trasportatori proteici: La rosuvastatina è un substrato per alcune proteine di trasporto, tra cui il trasportatore di anioni organici di assorbimento epatico OATP1B1 e il trasportatore di efflusso BCRP. La somministrazione concomitante di Cholecomb con medicinali che siano inibitori di questi trasportatori

proteici può determinare un aumento nelle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina e un aumento del rischio di miopatia (vedere i paragrafi 4.2, 4.4 e la Tabella al paragrafo 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 della rosuvastatina stessa (vedere paragrafo 4.4). In base ai dati derivati da studi specifici di interazione non ci si aspetta alcuna interazione farmacocinetica rilevante, tuttavia possono verificarsi interazioni farmacodinamiche.

Gemfibrozil, fenofibrato, altri fibrati e dosi ipolipemizzanti (> o uguali di 1 g al giorno) di niacina (acido nicotinico) aumentano il rischio di miopatia quando somministrati con inibitori della HMG-CoA reduttasi, probabilmente perché possono produrre miopatia quando presi singolarmente. Questi pazienti devono anche iniziare con la dose di rosuvastatina da 5 mg.

Nei pazienti che assumono, fenofibrato e 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 la colelitiasi in un paziente a cui sono somministrati ezetimibe e fenofibrato, sono indicati ulteriori esami sulla colecisti e il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione concomitante di fenofibrato o gemfibrozil determina un aumento moderato della concentrazione totale di ezetimibe (di circa 1.5 e 1.7 volte rispettivamente). La co-somministrazione di ezetimibe con altri fibrati non è stata studiata. I fibrati possono aumentare l'escrezione di colesterolo nella bile e per questo causare colelitiasi. In studi condotti sugli animali, l'ezetimibe ha indotto un aumento in alcuni casi del colesterolo nella bile della colecisti, ma non in tutte le specie animali (vedere paragrafo 5.3). Il rischio di litogenesi associato all'uso terapeutico di ezetimibe non può essere escluso.

Acido fusidico:

Non sono stati condotti studi di interazione con rosuvastatina e acido fusidico.

Il rischio di miopatia compresa rhabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico con statine. Il meccanismo di questa interazione (che sia farmacodinamico, farmacocinetico o entrambi non è ancora noto. Sono stati riportati casi di rhabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) in pazienti trattati con questa associazione.

Se il trattamento con acido fusidico per via sistemica è necessario, il trattamento con rosuvastatina deve essere interrotto per l'intera durata del trattamento con acido fusidico. **Vedere anche paragrafo 4.4.**

Altre Interazioni

Antiacido: La co-somministrazione di rosuvastatina con una sospensione di antiacido contenente alluminio e idrossido di magnesio determina la diminuzione della concentrazione plasmatica della rosuvastatina di circa il 50%. Questo effetto è mitigato quando l'antiacido viene somministrato 2 ore dopo la rosuvastatina. La rilevanza clinica di questa 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 ezetimibe. La diminuzione del tasso di assorbimento non è considerata clinicamente significativa.

Eritromicina: L'uso concomitante di rosuvastatina ed eritromicina determina una diminuzione del 20% nell' AUC_{0-t} e del 30% nella C_{max} della rosuvastatina. Questa interazione può essere causata dall'incremento nella motilità intestinale dovuto all'eritromicina.

Enzimi citocromo P450: I risultati di studi *in vitro* e *in vivo* mostrano che la rosuvastatina non è né un inibitore né un induttore degli isoenzimi del citocromo P450. Inoltre, la rosuvastatina non è un buon substrato per questi isoenzimi. Pertanto, non sono attese interazioni fra farmaci che derivino dal metabolismo mediato dal citocromo P450. Nessuna interazione clinicamente rilevante è stata osservata tra la rosuvastatina ed il fluconazolo (un inibitore di CYP2C9 e CYP3A4) o il ketoconazolo (un inibitore di CYP2A6 e CYP3A4).

Studi preclinici hanno mostrato che l'ezetimibe non induce gli enzimi farmacometabolizzanti del citocromo P450. Non è stata rilevata alcuna interazione farmacocinetica significativa tra l'ezetimibe e farmaci metabolizzati dai citocromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, e 3A4, o l'N-acetiltrasferasi.

Antagonisti della vitamina K: Come per altri inibitori delle HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o un incremento progressivo del dosaggio di rosuvastatina nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con antagonisti della vitamina K (per esempio warfarin o altri anticoagulanti cumarinici) può determinare un incremento nel rapporto internazionale normalizzato (INR). L'interruzione del trattamento o la diminuzione graduale del dosaggio di rosuvastatina può comportare una diminuzione nell' INR. In questi casi è consigliato un appropriato monitoraggio dell'INR.

La somministrazione concomitante di ezetimibe (10 mg una volta al giorno) non ha avuto effetti sulla biodisponibilità di warfarin e sul tempo della protrombina durante uno studio condotto su 12 individui sani maschi. Tuttavia, si sono verificati casi post-marketing di un aumento del rapporto internazionale normalizzato (INR) in pazienti a cui è stata somministrata l'ezetimibe in aggiunta al warfarin e al fluidione. Se Cholecomb viene somministrato in aggiunta al warfarin, a un altro anticoagulante cumarinico o al fluidione, è necessario monitorare in maniera appropriata l'INR (vedere paragrafo 4.4).

Contraccettivi orali/ Terapia ormonale Sostitutiva (TOS): L'uso concomitante di rosuvastatina e dei contraccettivi orali ha determinato un incremento dell'AUC dell'etinilestradiolo e del norgestrel rispettivamente del 26% e del 34%. Questi incrementi nei livelli plasmatici devono essere presi in considerazione quando si selezionano i dosaggi di un contraccettivo orale. Non sono disponibili dati farmacocinetici su soggetti che assumono rosuvastatina e TOS, perciò simili effetti non possono essere esclusi. Tuttavia, questa combinazione è stata ampiamente utilizzata nelle donne in studi clinici ed è stata 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 determina la riduzione dell'area media sotto la curva (AUC) dell'ezetimibe totale (ezetimibe e ezetimibe glucuronide) di circa il 55%. L'ulteriore riduzione del colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C), dovuta dall'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 stata somministrata in concomitanza con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

Altri medicinali: In base a dati ottenuti da specifici studi di interazione, non sono attese interazioni clinicamente rilevanti tra la rosuvastatina e la digossina.

In studi clinici di interazione l'ezetimibe non ha mostrato effetti sulla farmacocinetica del dapstone, del destrometorfano, della digossina, del glipizide, del tolbutamide o del midazolam, durante la co-somministrazione. La cimetidina somministrata con l'ezetimibe non ha effetti sulla biodisponibilità dell'ezetimibe.

Interazioni che richiedono un aggiustamento della dose di rosuvastatina (vedere la Tabella 1 riportata qui sotto): Quando è necessario co-somministrare la rosuvastatina con altri farmaci noti per aumentare l'esposizione a rosuvastatina, la dose deve essere aggiustata. Iniziare con una dose di 5 mg una volta al giorno se è previsto un aumento nell'esposizione alla rosuvastatina (AUC) di circa 2 volte o maggiore. La dose massima giornaliera deve essere aggiustata in modo tale che l'esposizione prevista alla rosuvastatina non ecceda i 40 mg al giorno quando assunta senza interazioni con altri medicinali, per esempio 20 mg di rosuvastatina con gemfibrozil (aumento di 1,9 volte), e una dose di 10 mg di rosuvastatina in combinazione con atazanavir/ritonavir (aumento di 3,1 volte).

Se si osserva che il medicinale aumenta l'AUC di rosuvastatina meno di 2 volte, non è necessario ridurre la dose iniziale, ma si deve prestare attenzione se si aumenta la dose di rosuvastatina oltre i 20 mg.

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

Regime di dosaggio del medicinale interagente	Regime di dosaggio della rosuvastatina	Modifica nell' AUC* della rosuvastatina
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) OD, 15 giorni	10 mg, singola dose	7,4 volte ↑
Ciclosporina da 75 mg BID a 200 mg BID, 6 mesi	10 mg OD, 10 giorni	7,1 volte ↑
Darolutamide 600 mg BID, 5 giorni	5 mg, singola dose	5,2 volte ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 giorni	Dose singola da 5 mg	3,8 volte ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 giorni	10 mg, singola dose	3,1 volte ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, singola dose	2,7 volte ↑
Ombitasvir 25 mg/ paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/	5 mg, singola dose	2,6 volte ↑

dasabuvir 400 mg BID, 14 giorni		
Grazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg OD, 11 giorni	10 mg, singola dose	2,3 volte ↑
Glecaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 giorni	5 mg OD, 7 giorni	2,2 volte ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 giorni	20 mg OD, 7 giorni	2,1 volte ↑
Clopidogrel dose di carico di 300 mg, seguita da 75 mg a 24 ore	20 mg, singola dose	2 volte ↑
Aumento inferiore a 2 volte dell'AUC di rosuvastatina		
Regime di dosaggio del medicinale interagente	Regime di dosaggio della rosuvastatina	Modifica nell' AUC* della rosuvastatina
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	80 mg, singola dose	1,9 volte ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 giorni	10 mg, singola dose	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, singola dose	1,4 volte ↑
Dronedarone 400 mg BID	Non disponibile	1,4 volte ↑
Itraconazolo 200 mg OD, 5 giorni	10 mg, singola dose	1,4 volte ↑**
Diminuzione dell'AUC di rosuvastatina		
Regime di dosaggio del medicinale interagente	Regime di dosaggio della rosuvastatina	Modifica nell' AUC* della rosuvastatina
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	80 mg, singola dose	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 giorni	20 mg, singola dose	47% ↓

* Dati forniti come variazione di X volte che rappresentano un semplice rapporto tra la co-somministrazione e la rosuvastatina presa da sola.

I dati forniti con una variazione % rappresentano la % di differenza rispetto alla rosuvastatina presa da sola.

L'incremento è indicato con il simbolo "↑", la diminuzione con il simbolo "↓".

** Diversi studi di interazione sono stati eseguiti a differenti dosaggi di rosuvastatina, la tabella mostra i rapporti più significativi.

AUC = area under curve; OD = una volta al giorno; BID = due volte al giorno; TID = tre volte al giorno; QID = quattro volte al giorno.

I seguenti medicinali/combinazioni non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sul rapporto AUC di rosuvastatina alla co-somministrazione:

Aleglitazar 0,3 mg dosaggio per 7 giorni; Fenofibrato 67 mg dosaggio per 7 giorni TID; Fluconazolo 200 mg dosaggio per 11 giorni OD; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dosaggio per 8 giorni BID; Ketoconazolo 200 mg dosaggio per 7 giorni BID;

Rifampin 450 mg dosaggio per 7 giorni OD; Silymarin 140 mg dosaggio per 5 giorni TID.

La combinazione non è adatta per una terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento del dosaggio se necessario devono essere condotti con i monocomponenti e dopo aver impostato la dose opportuna è possibile il passaggio all'associazione fissa della concentrazione appropriata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Cholecomb è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento. Le donne in età fertile devono utilizzare opportune misure contraccettive.

Gravidanza

Rosuvastatina:

Dato che il colesterolo e altri prodotti della biosintesi del colesterolo sono essenziali per lo sviluppo del feto, il rischio potenziale che deriva dall'inibizione della HMG-CoA reduttasi supera il vantaggio del trattamento durante la gravidanza. Studi condotti su animali forniscono un'evidenza limitata sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Se una paziente dovesse rimanere in stato di gravidanza durante il trattamento con Cholecomb, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

Ezetimibe:

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di ezetimibe durante la gravidanza. Studi condotti su animali sull'uso di ezetimibe in monoterapia non hanno mostrato evidenza di effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrio-fetale, sulla nascita e sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Rosuvastatina:

La rosuvastatina è escreta nel latte dei ratti. Non ci sono dati sull'escrezione della rosuvastatina nel latte materno (vedere paragrafo 4.3).

Ezetimibe:

Studi sui ratti rivelano che l'ezetimibe è secreta nel latte materno. Non è noto se questo avvenga anche nel latte materno.

Fertilità

Non sono disponibili dati provenienti da studi clinici sugli effetti dell'ezetimibe sulla fertilità umana. L'ezetimibe non ha mostrato effetti sulla fertilità in maschi e femmine di ratto (vedere paragrafo 5.3).

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

Cholecomb non altera, o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Non è stato condotto alcuno studio al fine di valutare l'effetto della rosuvastatina e/o dell'ezetimibe sulla capacità di guidare e usare macchinari. Tuttavia, quando si guidano veicoli o quando si usano macchinari bisogna tenere presente che durante il trattamento si possono verificare vertigini.

4.8 Effetti Indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate con rosuvastatina sono generalmente lievi e di natura transitoria. Negli studi clinici controllati, meno del 4% dei pazienti trattati con rosuvastatina hanno interrotto il trattamento a causa di questi effetti indesiderati.

Negli studi clinici di durata fino a 112 settimane, sono stati somministrati 10 mg di ezetimibe giornalieri da solo a 2396 pazienti, o con una statina a 11.308 pazienti o con fenofibrati a 185 pazienti. Anche in questi casi le reazioni avverse sono state lievi e transitorie. L'incidenza totale degli effetti indesiderati è stata simile nei pazienti trattati con ezetimibe e con il placebo. In modo simile, il tasso di interruzione dovuto a reazioni avverse tra ezetimibe e placebo è stato comparabile.

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 l'incremento delle transaminasi epatiche, problemi gastrointestinali e il dolore muscolare. Queste sono reazioni avverse ben note dei principi attivi. Tuttavia, non può essere esclusa l'interazione farmacodinamica, in termini di effetti indesiderati, tra la rosuvastatina e ezetimibe (vedere paragrafo 5.2).

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse è definita in base alla seguente convenzione: Comune ($\geq 1/100$ $< 1/10$); Non Comune ($\geq 1/1,000$ $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10,000$ $< 1/1,000$); Molto Raro ($< 1/10,000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazioni per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			trombocitopenia ²		trombocitopenia ³
Disturbi del sistema immunitario			reazioni di ipersensibilità, incluso angioedema ²		ipersensibilità, inclusa eruzione cutanea, orticaria, anafilassi e angioedema ³
Patologie endocrine	diabete mellito ^{1,2}				
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		diminuzione dell'appetito ³			
Disturbi					depressione ^{2,3}

psichiatrici					
Patologie del sistema nervoso	cefalea ^{2,3} , capogiri ²	parestesia ³		polineuropatia ² , perdita di memoria ²	neuropatia periferica ² disturbi del sonno (inclusi insonnia ed incubi) ² capogiro ³
Patologie vascolari		vampate di calore ³ ; ipertensione ³			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		tosse ³			tosse ² , dispnea ^{2,3}
Patologie gastrointestinali	costipazione ² , nausea ² , dolore addominale ³ , diarrea ³ ; flatulenza ³	dispepsia ³ ; malattia da reflusso gastroesofageo ³ , nausea ³ , bocca secca ³ ; gastrite ³	pancreatite ²		diarrea ² pancreatite ³ costipazione ⁵
Patologie epatobiliari			aumento delle transaminasi epatiche ²	ittero ² , epatite ²	epatite ³ , colelitiasi ³ colecistite ³
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		prurito ^{2,3} eruzione cutanea ^{2,3} , orticaria ^{2,3}			sindrome di Stevens-Johnson ² , reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), eritema multiforme ³
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	mialgia ^{2,3}	artralgia ³ ; spasmi muscolari ³ ; dolore al collo ³ mal di schiena ³ ; debolezza muscolare ³ ; dolore alle	miopatia (inclusa la miosite) ² , rabdomiolisi ² sindrome simil-lupoide ² , lacerazioni	artralgia ²	miopatia necrotizzante immuno-mediata ² , disturbi tendinei, a volte complicati da rottura ² , miopatia/rabd

		estremità ³	muscolare ²		omiolisi ³ (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	dolore toracico ³ , dolore ³ astenia ³ ; edema periferico ³			edema ²
Esami diagnostici	incremento della ALT e/o della AST ³	incremento della CPK ematica ³ ; Incremento della gamma-glutamilttransferasi ³ ; test di funzionalità epatica anomala ³			

¹ La frequenza dipenderà dalla presenza o dall'assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno ≥ 5.6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², aumento dei trigliceridi, storia di ipertensione) - per la rosuvastatina.

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

³ Reazioni avverse osservate negli studi clinici di ezetimibe (somministrato sia in monoterapia che in associazione ad una statina) o di ezetimibe segnalate dall'uso post-marketing somministrato da solo o con una statina.

Reazioni avverse osservate in pazienti trattati con ezetimibe (n=2396) e con un'incidenza maggiore del placebo (n=1159) o in pazienti trattati con ezetimibe co-somministrata con una statina (n=11308) e con un'incidenza maggiore della statina somministrata da sola (n=9361). Le reazioni avverse post-marketing sono state derivate da segnalazioni contenenti ezetimibe somministrato da solo o con una statina.

Come per altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'incidenza delle reazioni avverse tende a essere dipendente dal dosaggio.

Effetti renali: la proteinuria, individuata mediante test a strisce reattive, per lo più in origine tubulare, è stata osservata nei pazienti trattati con rosuvastatina. Sono stati osservati spostamenti nelle proteine delle urine da nessuna o in tracce a ++ o livelli superiori in meno dell'1% dei pazienti durante il trattamento con 10 mg o 20 mg, e in circa il 3% dei pazienti trattati con 40 mg. Un aumento inferiore nello spostamento, da nessuna o in tracce a +, è stato osservato con una dose di 20 mg. Nella maggior parte dei casi, la proteinuria diminuisce o scompare spontaneamente in caso di terapia continuativa. La revisione dei dati degli studi clinici, e dell'esperienza post-marketing fino ad oggi, non ha identificato associazioni causali tra la proteinuria ed un danno renale acuto o progressivo. L'ematuria è stata riscontrata in pazienti trattati con rosuvastatina e i dati degli studi clinici mostrano che la frequenza è bassa.

Effetti muscolo-scheletrici: gli effetti muscolo-scheletrici, come la mialgia, la miopatia (tra cui la miosite), e, raramente, la rhabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta, sono stati riportati nei pazienti trattati con rosuvastatina con qualunque dosaggio, ed in particolare con dosi superiori a 20 mg.

Un aumento dei livelli di CK correlato al dosaggio è stato riscontrato nei pazienti che assumono la rosuvastatina; la maggior parte dei casi risultano lievi, asintomatici e transienti. Se i livelli di CK sono elevati ($>5 \times \text{ULN}$), il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

Effetti epatici: Come con altri inibitori delle HMG-CoA reduttasi, è stato riscontrato un incremento delle transaminasi correlato al dosaggio in un piccolo numero di pazienti che hanno assunto rosuvastatina; la maggior parte dei casi appare lieve, asintomatica e transitoria.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con alcune statine:

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

I tassi di segnalazione per la rhabdomiolisi, eventi renali gravi e eventi epatici gravi (che consistono principalmente in aumenti nelle transaminasi epatiche) sono maggiori con dosi di 40 mg di rosuvastatina.

Valori di laboratorio

In studi clinici controllati in monoterapia, l'incidenza di picchi di transaminasi sieriche clinicamente rilevanti (ALT e/o $\text{AST} \geq 3 \times \text{ULN}$, consecutivi) tra ezetimibe e placebo è stata molto simile (0.5% e 0.3% rispettivamente). Negli studi di co-somministrazione, l'incidenza è stata dell'1.3% per pazienti trattati con ezetimibe somministrato con una statina e dello 0.4% per i pazienti trattati con una statina da sola. Questi picchi sono generalmente asintomatici, non associati con colestasi, e sono ritornati ai livelli iniziali dopo l'interruzione della terapia o con un trattamento continuo (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici, è stato riscontrato un valore CPK $>10 \times \text{ULN}$ per 4 pazienti su 1.674 (0.2%) a cui è stato somministrato solo ezetimibe vs 1 paziente su 786 (0.1%) a cui è stato somministrato il placebo, e di 1 paziente su 917 (0.1%) a cui sono stati somministrati ezetimibe e una statina vs 4 pazienti su 929 (0.4%) a cui è stata somministrata una statina da sola. Non si è riscontrato eccesso di miopatia o

rabdomiolisi associato all'ezetimibe in confronto al relativo braccio di controllo (placebo o statina da sola) (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Cholecomb nei soggetti al sotto dei 18 anni non è stata ancora stabilita (vedere paragrafo 5.1).

Rosuvastatina: in uno studio clinico della durata di 52 settimane sono stati riscontrati con maggiore frequenza aumenti di creatina chinasi $>10 \times \text{ULN}$ e sintomi muscolari a seguito di esercizio fisico o all'aumento dell'attività fisica in bambini e adolescenti rispetto agli adulti. Il profilo di sicurezza della rosuvastatina è apparso molto simile nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti.

Ezetimibe:

Pazienti pediatrici (da 6 a 17 anni)

In uno studio condotto su pazienti pediatrici (da 6 a 10 anni d'età) affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote o non familiare ($n = 138$), aumenti di ALT e /o AST (≥ 3 volte LSN, consecutivi) sono stati osservati nel 1,1% (1 paziente) dei pazienti trattati con ezetimibe rispetto allo 0% nel gruppo trattato con placebo. Non ci sono stati aumenti di CPK (≥ 10 volte LSN). Non sono stati segnalati casi di miopatia.

In uno studio separato effettuato in pazienti adolescenti (da 10 a 17anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote ($n=248$), sono stati riscontrati aumenti di ALT e/o AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$, consecutivi) nel 3% (4 pazienti) dei pazienti trattati con ezetimibe/simvastatina, rispetto al 2% (2 pazienti) nei gruppi in monoterapia con simvastatina; queste cifre sono state rispettivamente il 2% (2 pazienti) e lo 0% per l'aumento del CPK ($\geq 10 \times \text{ULN}$). Non è stato riportato alcun caso di miopatia. Questi studi non erano adatti per il confronto delle reazioni indesiderate rare al farmaco.

Segnalazioni 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Non esistono dati di letteratura 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/giorno, a 15 soggetti sani fino a 14 giorni, o 40 mg/giorno a 18 pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria fino a 56 giorni, è stata generalmente ben tollerata. Non è stata riscontrata tossicità negli animali dopo singole dosi orali di 5.000 mg/kg di ezetimibe nei ratti e nei topi e 3.000 mg/kg nei cani.

Sono stati riscontrati pochi casi di sovradosaggio, molti dei quali sono stati associati ad effetti indesiderati. Questi, comunque, non sono risultati gravi.

In caso di sovradosaggio, devono essere utilizzate misure sintomatiche e di supporto, e le funzioni epatiche e i livelli di CK accuratamente monitorati. È improbabile che l'emodialisi sia di beneficio in queste situazioni.

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

Rosuvastatina

Meccanismo d'azione

La rosuvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA reduttasi, l'enzima limitante della velocità di conversione da 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A in mevalonato, un precursore del colesterolo. Il sito d'azione primario della rosuvastatina è il fegato, l'organo bersaglio per l'abbassamento del colesterolo.

La rosuvastatina aumenta il numero dei recettori epatici per le LDL presenti sulla superficie cellulare, incrementando la captazione e il catabolismo delle LDL, e inibisce la sintesi epatica delle VLDL, riducendo di conseguenza il numero totale delle particelle VLDL e LDL.

Effetti farmaco-dinamici

La rosuvastatina riduce i livelli elevati di colesterolo-LDL, di colesterolo totale e dei trigliceridi, e aumenta il colesterolo-HDL. Inoltre diminuisce anche la ApoB, il colesterolo non HDL, il colesterolo VLDL, i trigliceridi VLDL e aumenta la ApoA-I (vedere la tabella sottostante). La rosuvastatina diminuisce inoltre il rapporto colesterolo LDL/colesterolo HDL, il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL, il rapporto colesterolo non HDL/colesterolo HDL e il rapporto ApoB/ApoA-I.

Relazione dose/risposta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (Tipo IIa e IIb) (Variazione della media percentuale aggiustata rispetto al basale)

Dose	N	C-LDL	C-Totale	C-HDL	TG	C-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

Un effetto terapeutico viene riscontrato nell'arco di una settimana dall'inizio del trattamento, ed esso raggiunge il 90% della sua risposta massima in due settimane. Il valore massimo è generalmente raggiunto in 4 settimane, dopo le quali la risposta si mantiene costante.

Ezetimibe

Meccanismo d'azione

L'ezetimibe è una nuova classe di farmaci ipolipemizzanti che inibiscono selettivamente l'assorbimento intestinale del colesterolo e degli steroli vegetali correlati. L'ezetimibe è attivo a livello orale e ha un meccanismo di azione che differisce da quello di altri farmaci che riducono il colesterolo (per esempio le

statine, i sequestranti di acidi biliari [resine], derivati dell'acido fibrico e stanoli vegetali). Il bersaglio molecolare dell'ezetimibe è il trasportatore degli steroli, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), che è responsabile dell'assorbimento intestinale del colesterolo e dei fitosteroli.

L'ezetimibe si localizza a livello dell'orletto a spazzola dell'intestino tenue e inibisce l'assorbimento del colesterolo, determinando una riduzione del passaggio del colesterolo intestinale al fegato; le statine riducono la sintesi del colesterolo nel fegato e, in congiunzione, questi due distinti meccanismi forniscono una riduzione complementare del colesterolo. In uno studio clinico della durata di 2 settimane in 18 pazienti ipercolesterolemici, l'ezetimibe ha inibito l'assorbimento del colesterolo del 54% rispetto al placebo.

Effetti farmaco-dinamici

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 di vitamine liposolubili A e D.

Studi epidemiologici hanno stabilito che la morbilità e la mortalità cardiovascolare variano direttamente in relazione al livello di colesterolo totale e colesterolo LDL e inversamente al livello di colesterolo HDL. La somministrazione di ezetimibe con una statina è efficace nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia cardiaca coronarica e storia di evento SCA.

Co-somministrazione di rosuvastatina e ezetimibe

Efficacia clinica e sicurezza

Uno studio clinico randomizzato di sei settimane, in doppio cieco e a gruppi paralleli, ha valutato la sicurezza e l'efficacia dell'ezetimibe (10mg) 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 gruppi 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 di rosuvastatina (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 cardiopatie 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 per i medicinali ha esentato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Cholecomb in tutti i sottoinsiemi 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 con combinazione 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 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 massima concentrazione di rosuvastatina plasmatica è raggiunta dopo circa 5 ore dalla somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta è di circa 20%.

Distribuzione: La rosuvastatina è assorbita ampiamente dal fegato, che è il sito primario della sintesi del colesterolo e di eliminazione del C-LDL. Il volume di distribuzione della rosuvastatina è di circa 134 L. Circa il 90% della rosuvastatina è legato alle proteine plasmatiche, soprattutto l'albumina.

Biotrasformazione: La rosuvastatina viene metabolizzata in maniera limitata (circa il 10%). Studi metabolici *in vitro* su epatociti umani indicano che la rosuvastatina non è un buon substrato per il metabolismo basato sul citocromo P450. Il principale isoenzima coinvolto è CYP2C9, mentre 2C19, 3A4 e 2D6 sono coinvolti in misura minore. I principali metaboliti identificati sono i metaboliti N desmetil e il lattone. Il metabolita N desmetil è per circa il 50% meno attivo della rosuvastatina, mentre la forma lattone è considerata clinicamente inattiva. La rosuvastatina rappresenta più del 90% dell'attività degli inibitori della HMG-CoA reduttasi circolanti.

Eliminazione: Circa il 90% della dose di rosuvastatina viene eliminata immutata tramite le feci (che consiste in sostanza attiva assorbita e non assorbita) e la parte rimanente è eliminata tramite le urine. Circa il 5% è eliminata nelle urine in forma immutata. L'emivita di eliminazione dal plasma è di circa 19 ore. L'emivita di eliminazione non aumenta a dosi più alte. La media geometrica dell'eliminazione plasmatica è di circa 50 litri/ora (coefficiente di variazione 21.7%).

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

Linearità: L'esposizione sistemica alla rosuvastatina aumenta in proporzione al dosaggio. Non ci sono variazioni nei parametri farmacocinetici in seguito alla somministrazione di dosi giornaliere multiple.

Popolazioni speciali

Età e sesso: Non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età e del sesso sulla farmacocinetica della rosuvastatina negli adulti. L'esposizione nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote sembra essere simile o inferiore rispetto a quella nei pazienti adulti con dislipidemia (vedere "Popolazione Pediatrica" di seguito).

Razza: Studi farmacocinetici mostrano un aumento di circa 2 volte dei valori mediani dell'AUC e della C_{max} in soggetti asiatici (giapponesi, cinesi, fippilini, vietnamiti e coreani) rispetto ai caucasici; soggetti asiatici indiani mostrano un aumento di circa 1,3 volte dei valori mediani dell'AUC e della C_{max} . Un'analisi di farmacocinetica di popolazione non rivela nessuna differenza clinicamente significativa nella farmacocinetica tra gruppi caucasici e neri.

Compromissione Renale: In uno studio su soggetti con un grado variabile di compromissione renale, malattia renale da lieve a moderata non ha avuto influenza sulla concentrazione plasmatica di rosuvastatina o del metabolita N-desmetil. Soggetti con compromissione grave ($CrCl < 30$ ml/min) hanno mostrato un incremento pari a 3 volte nella concentrazione plasmatica e pari a 9 volte nella concentrazione del metabolita N-desmetil rispetto ai volontari sani. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario della rosuvastatina, nei soggetti in emodialisi, sono risultate del circa il 50% più alte rispetto a quelle dei volontari sani.

Compromissione Epatica: In uno studio su soggetti con grado variabile di compromissione epatica non c'è evidenza di aumento nell'esposizione alla rosuvastatina in pazienti con punteggi Child-Pugh pari o minori di 7. In ogni caso, due soggetti con punteggi Child-Pugh di 8 e 9 hanno mostrato un incremento nell'esposizione sistemica di almeno 2 volte rispetto a soggetti con punteggi minori di Child-Pugh.

Non vi sono dati su soggetti con punteggio Child-Pugh superiore a 9.

Polimorfismo genetico: La disposizione degli inibitori delle HMG-CoA reduttasi, tra cui la rosuvastatina, coinvolge le proteine di trasporto OATP1B1 e BCRP. Nei pazienti con i polimorfismi genetici SLCO1B1 (OATP1B1) e/o ABCG2 (BCRP) c'è un rischio nell'incremento dell'esposizione della 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 che presentano questo tipo di polimorfismo si raccomanda una dose giornaliera più bassa di Cholecomb.

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

Ezetimibe

Assorbimento: Dopo la somministrazione orale, l'ezetimibe viene rapidamente assorbito e coniugata ampiamente con un glucuronide fenolico farmacologicamente attivo (ezetimibe- glucuronide). I valori medi delle concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) si raggiungono in 1 o 2 ore con la combinazione ezetimibe- glucuronide e in 4- 12 ore con l'ezetimibe. La biodisponibilità assoluta dell'ezetimibe non può essere determinata, poiché il composto è virtualmente insolubile in una soluzione acquosa adatta all'iniezione.

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

Distribuzione:

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

Biotrasformazione: L'ezetimibe viene metabolizzata nell'intestino tenue e nel fegato tramite coniugazione a glucuronide (una reazione di fase II) con conseguente escrezione biliare. Un metabolismo ossidativo minimo (una reazione di fase I) è stato osservato in tutte le specie valutate. L'ezetimibe e l'ezetimibe-glucuronide sono i principali composti farmaco-derivati individuati nel plasma, e costituiscono rispettivamente dal 10 al 20% e dall'80 al 90% del farmaco totale nel plasma. Sia l'ezetimibe che l'ezetimibe-glucuronide vengono eliminati lentamente dal plasma con l'evidenza di un significativo ciclo enteroepatico. L'emivita di ezetimibe e ezetimibe-glucuronide è di circa 22 ore.

Eliminazione: A seguito di somministrazione orale di ezetimibe ^{14}C (20 mg) nell'uomo, l'ezetimibe totale è risultato essere responsabile di circa il 93% della radioattività totale nel plasma. Circa il 78% e l'11% della radioattività somministrata è stata rinvenuta nelle feci e nelle urine rispettivamente, in un periodo di raccolta di 10 giorni. Dopo 48 ore, non ci sono livelli rilevabili di radioattività nel plasma.

Popolazioni speciali

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

Compromissione renale: Dopo una singola dose di 10 mg di ezetimibe nei pazienti con malattia renale grave ($n=8$; media $CrCl \leq 30$ ml/min/1,73m²), l'AUC media dell'ezetimibe totale è aumentata di circa 1,5 volte rispetto ai soggetti sani ($n=9$). Questo risultato non è considerato clinicamente significativo. Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario per pazienti con compromissione renale. Un ulteriore paziente in questo studio (in fase post-trapianto renale e trattato con terapia farmacologica multipla, comprendente la ciclosporina) ha mostrato un'esposizione all'ezetimibe totale 12 volte maggiore.

Compromissione epatica: A seguito della somministrazione di una singola dose di 10 mg di ezetimibe, l'AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 1.7 volte nei pazienti affetti da compromissione epatica lieve (punteggio Child Pugh 5 o 6), rispetto ai soggetti sani. In uno studio della durata di 14 giorni a dose multiple (10 mg al giorno) in pazienti con compromissione epatica moderata (punteggio Child Pugh da 7 a 9), l'AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 4 volte nel Giorno 1 e nel Giorno 14 rispetto ai soggetti sani. Nessun aggiustamento nel dosaggio è necessario per i pazienti con compromissione epatica lieve. Cholecomb non è raccomandato nei soggetti con compromissione epatica moderata o grave (punteggio Child Pugh maggiore di 9), in quanto in questi pazienti non sono noti gli effetti derivanti dall'aumento dell'esposizione all'ezetimibe (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica: La farmacocinetica di ezetimibe è simile nei bambini ≥ 6 anni e negli 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

Negli studi di co-somministrazione con ezetimibe e con statine, gli effetti tossici osservati sono stati essenzialmente quelli tipicamente associati alle statine. Alcuni degli effetti tossici sono stati più marcati rispetto a quelli osservati durante il trattamento con le statine da sole. Questo è attribuito alle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nella terapia di co-somministrazione. Nessuna di queste interazioni è stata riscontrata negli studi clinici. Le miopatie sono state riscontrate nei ratti solo dopo l'esposizione a dosi diverse volte maggiori rispetto alle dosi terapeutiche umane (circa 20 volte i livelli dell'AUC per le statine e dai 500 alle 2000 volte i livelli dell'AUC per i metaboliti attivi).

In una serie di analisi *in vivo* e *in vitro* l'ezetimibe, somministrata da sola o con le statine, non ha mostrato potenziale genotossico. I test sulla cancerogenicità dell'ezetimibe sono stati negativi. La co-somministrazione di ezetimibe e statine non è teratogena nei ratti. Nei conigli in stato di gravidanza sono state riscontrate un piccolo numero di deformazioni scheletriche (torace e vertebre caudali fuse, numero ridotto di vertebre caudali).

Rosuvastatina: Dati preclinici non rivelano un particolare pericolo per l'uomo in base agli studi convenzionali di sicurezza farmacologica e genotossicità e potenziale carcinogenico. Studi specifici per gli effetti sull'hERG non sono stati valutati. Le reazioni avverse non sono state osservate negli studi clinici, ma riscontrate negli studi su animali con livelli di esposizione simili a quelli clinici, come indicato di seguito: in studi di tossicità a dosi ripetute sono state osservate alterazioni epatiche istopatologiche probabilmente dovute all'azione farmacologica della rosuvastatina nel topo, nel ratto e in misura minore con effetti sulla cistifellea nei cani, ma non nelle scimmie. Inoltre, è stata osservata tossicità testicolare nelle scimmie e nei cani con dosaggi più alti. La tossicità riproduttiva è stata evidente nei ratti, con cucciolate di ridotte dimensioni, peso e sopravvivenza della prole, osservata alle dosi tossiche materne, dove esposizioni sistemiche sono state di diverse volte superiori rispetto al livello di esposizione terapeutico.

Ezetimibe: Gli studi sulla tossicità cronica di ezetimibe sugli animali non hanno identificato organi bersaglio per gli effetti tossici. Nei cani trattati con ezetimibe

($\geq 0,03$ mg/kg/giorno) per 4 settimane la concentrazione del colesterolo nella bile cistica è aumentata di un fattore che varia da 2,5 a 3,5. Tuttavia, in uno studio di un anno in cani a cui sono state somministrate dosi fino a 300 mg/kg/giorno non sono stati osservati aumenti nell'incidenza della colelitiasi o di altri effetti epatobiliari. Non è noto il valore di questi dati negli uomini. Un rischio di litogenesi associato con l'uso terapeutico di ezetimibe non può essere escluso.

L'ezetimibe non ha avuto effetti sulla fertilità nei maschi e nelle femmine dei ratti, né è risultata essere teratogena nei ratti e nei conigli, né ha avuto effetti sullo sviluppo pre-natale o postnatale. L'ezetimibe supera le barriere della placenta nei ratti in stato di gravidanza e nei conigli a cui si somministrano dosi di 1.000 mg/kg/giorno. La co-somministrazione di ezetimibe con lovastatina è risultata avere effetti embrioletali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Cellulosa Microcristallina Silicizzata (Cellulosa microcristallina (E460) e silice colloidale anidra (E551))

Silice Colloidale Anidra (E551)

Magnesio Stearato (E572)

Povidone (E1201)

Croscarmellosa Sodica (E468)

Cellulosa Microcristallina (E460)

Mannitolo (E421)

Sodio Laurilsolfato (E514)

Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione (E463)

Involucro della capsula

Cholecomb 5mg/10mg capsule rigide

Cappuccio: Titanio diossido (E171), Ossido di Ferro Giallo (E172), Gelatina

Corpo: Titanio diossido (E171), Gelatina

Cholecomb 10mg/10mg capsule rigide

Cappuccio e corpo: Ossido di Ferro Giallo (E172), Titanio diossido (E171), Gelatina

Cholecomb 20mg/10mg capsule rigide

Cappuccio: Ossido di Ferro Rosso (E172), Titanio diossido (E171), Ossido di Ferro Giallo (E172), Gelatina

Corpo: Ossido di Ferro Giallo (E172), Titanio diossido (E171), Gelatina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di Validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 30 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5mg/10mg: Confezioni da 28, 30, 60, 90 capsule rigide in blister freddo (OPA/AI/PVC/AI).

10mg/10mg e 20mg/10mg: Confezioni da 7, 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 capsule rigide in blister freddo (OPA/AL/PVC/AI).

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

Proterapia Hungary Ltd.
1134 Budapest, Lehel utca 11.
Ungheria

Concessionario per la vendita

Servier Italia S.p.A.
Via Luca Passi, 85
00166 Roma
Italia

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

043496254 - "5MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 28 CAPSULE IN BLISTER OPA/AI/PVC/AI

043496266 - "5MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER OPA/AI/PVC/AI

043496278 - "5MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER OPA/AI/PVC/AI

043496280 - "5MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 90 CAPSULE IN BLISTER OPA/AI/PVC/AI

043496227 - "10MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 7 CAPSULE IN BLISTER OPA/AI/PVC/AI

043496013 - "10MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE IN BLISTER OPA/AI/PVC/AI

043496025 - "10MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 28 CAPSULE IN BLISTER OPA/AI/PVC/AI

043496037 - "10MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER OPA/AI/PVC/AI

043496049 - "10MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 56 CAPSULE IN BLISTER OPA/AI/PVC/AI

043496052 - "10MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER OPA/AI/PVC/AI

043496064 - "10MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 84 CAPSULE IN BLISTER OPA/AI/PVC/AI

043496076 - "10MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 90 CAPSULE IN BLISTER OPA/AI/PVC/AI

043496239 - "20MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 7 CAPSULE IN BLISTER OPA/AI/PVC/AI

043496088 - "20MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE IN BLISTER OPA/AI/PVC/AI

043496090 - "20MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 28 CAPSULE IN BLISTER OPA/AI/PVC/AI
043496102 - "20MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER OPA/AI/PVC/AI
043496114 - "20MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 56 CAPSULE IN BLISTER OPA/AI/PVC/AI
043496126 - "20MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER OPA/AI/PVC/AI
043496138 - "20MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 84 CAPSULE IN BLISTER OPA/AI/PVC/AI
043496140 - "20MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 90 CAPSULE IN BLISTER OPA/AI/PVC/AI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

5 mg/10 mg: 30 gennaio 2018

10 mg/10 mg; 20 mg/10 mg: 5 marzo 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cholecomb 40 mg/10 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 40 mg di rosuvastatina (come zinco rosuvastatina) e 10 mg di ezetimibe.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule, rigide.

Capsule rigide in gelatina, non contrassegnate a chiusura automatica del tipo Coni Snap, taglia 0, con cappuccio rosso e corpo in giallo riempito con due compresse. La lunghezza della capsula è di circa 21.7 mm (\pm 0.5 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cholecomb è indicato, in aggiunta alla dieta, nel trattamento dell'ipercolesterolemia primaria come terapia sostitutiva in pazienti adulti adeguatamente controllati con i singoli principi attivi somministrati contemporaneamente allo stesso dosaggio dell'associazione fissa, ma come prodotti separati.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Cholecomb è indicato nei pazienti adulti la cui ipercolesterolemia è adeguatamente controllata con le preparazioni a base dei monocomponenti somministrati separatamente allo stesso dosaggio della combinazione raccomandata.

Il paziente deve seguire un'appropriata dieta povera di grassi e continuare questo regime durante il trattamento con Cholecomb.

La dose giornaliera raccomandata è di una capsula al giorno del dosaggio indicato, a stomaco vuoto o pieno.

Cholecomb non è adatto per la terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento della dose (se necessario) deve essere compiuto solo con i monocomponenti e dopo aver stabilito le dosi opportune è possibile il passaggio all'associazione fissa della concentrazione appropriata.

Cholecomb deve essere preso o ≥ 2 ore prima o ≥ 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante di acidi biliari.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Cholecomb nei soggetti di età inferiore ai 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 fornita alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Anziani

Nei pazienti sopra i 70 anni è raccomandata una dose iniziale di 5 mg di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4). La combinazione non è adatta per una terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento della dose, se necessari, devono essere compiuti con monocomponenti e, dopo aver stabilito le opportune dosi, è possibile il passaggio all'associazione fissa della concentrazione appropriata.

Compromissione renale

Non risulta necessario un aggiustamento di dosaggio nei pazienti con una lieve o una moderata compromissione renale.

La dose iniziale raccomandata è di 5 mg di rosuvastatina in pazienti con moderata compromissione renale (clearance della creatinina <60 ml/min). L'associazione fissa non è adatta per una terapia iniziale. Le preparazioni a base dei singoli principi attivi devono essere utilizzate per iniziare il trattamento o per modificare la dose.

L'uso di Cholecomb 40 mg/10 mg capsule rigide è controindicato nei pazienti con moderata compromissione renale. L'utilizzo di rosuvastatina in pazienti con grave compromissione renale è controindicato in qualunque dosaggio (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio nei pazienti con lieve compromissione epatica (punteggio secondo Child Pugh da 5 a 6). Il trattamento con Cholecomb non è raccomandato nei pazienti con disfunzione epatica moderata (punteggio Child Pugh da 7 a 9) o grave (punteggio Child Pugh > 9) vedere i paragrafi 4.4 e 5.2).

Cholecomb è controindicato nei pazienti con malattie epatiche attive (vedere paragrafo 4.3).

Razza

Un'incrementata esposizione sistemica di rosuvastatina è stata osservata in soggetti asiatici (vedere i paragrafi 4.4 e 5.2). La dose iniziale raccomandata è di 5 mg di rosuvastatina per i pazienti con ascendenza asiatica. L'associazione fissa non è adatta per la terapia iniziale. Le preparazioni a base dei singoli principi attivi devono essere utilizzati per incominciare il trattamento o modificare la dose. L'uso di Cholecomb 40 mg/10 mg capsule rigide è controindicato in questi pazienti (vedere i paragrafi 4.3 e 5.2).

Polimorfismi genetici

Sono note tipologie specifiche di polimorfismo genetico che possono portare a un incremento dell'esposizione alla rosuvastatina (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti che presentano questo polimorfismo è raccomandata una dose giornaliera di Cholecomb più bassa.

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). L'associazione fissa non

è adatta per una terapia iniziale. Le preparazioni a base dei singoli principi attivi devono essere utilizzate per iniziare il trattamento o per modificare il dosaggio. L'uso di Cholecomb 40 mg/10 mg capsule rigide è controindicato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3)

Terapia concomitante

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

Modo di somministrazione

Uso orale

Cholecomb deve essere assunto una volta al giorno allo stesso orario a stomaco pieno o vuoto. La capsula deve essere inghiottita intera con un bicchiere d'acqua.

4.3 Controindicazioni

Cholecomb è controindicato:

- nei pazienti con ipersensibilità ai principi attivi (rosuvastatina, ezetimibe) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- in pazienti con malattie epatiche attive, tra cui inspiegati e persistenti aumenti delle transaminasi sieriche e ogni altro aumento di transaminasi sieriche che ecceda di tre volte il normale limite superiore (ULN).
- durante la gravidanza o l'allattamento e nelle donne in età fertile che non usano le misure contraccettive appropriate.
- in pazienti con compromissione renale moderata o grave (clearance della creatinina <60 ml/min).
- in pazienti affetti da miopia.
- in pazienti che assumono in concomitanza la sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafo 4.5)
- in pazienti che assumono in concomitanza la ciclosporina.
- in pazienti con fattori che predispongono alla miopia/rabbdomiolisi. Questi fattori includono:
 - ipotiroidismo
 - storia personale o familiare di disordini muscolari ereditari
 - storia precedente di tossicità muscolare con gli inibitori della HMG-CoA reduttasi o fibrati.
 - abuso di alcol
 - situazioni in cui si può verificare un aumento dei livelli plasmatici di rosuvastatina
 - pazienti asiatici
 - uso concomitante di fibrati

(Vedere i paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gravi reazioni avverse cutanee

Gravi reazioni avverse cutanee, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che potrebbero essere pericolose per la vita o fatali, sono state riportate con rosuvastatina. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi di reazioni cutanee gravi e devono essere attentamente monitorati. Se compaiono segni e sintomi indicativi di questa reazione, Cholecomb deve essere interrotto immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.

Se il paziente ha sviluppato una reazione grave come SJS o DRESS con l'uso di Cholecomb, il trattamento con Cholecomb non deve essere riavviato in questo paziente in nessun momento.

Effetti muscolo scheletrici

Sono stati segnalati effetti indesiderati muscolo-scheletrici come mialgia, miopatia e, raramente rabdomiolisi in pazienti trattati con rosuvastatina con tutte le dosi, e in particolare con dosi superiori a 20 mg. Come per gli inibitori della HMG-CoA reduttasi, il tasso di segnalazioni di rabdomiolisi associata a rosuvastatina durante l'uso post-marketing è superiore nella dose da 40 mg.

Casi di miopatia e rabdomiolisi sono stati riportati anche con ezetimibe nella fase post-marketing. In ogni caso, la rabdomiolisi è stata segnalata molto raramente con l'utilizzo di ezetimibe in monoterapia e con l'aggiunta di ezetimibe ad altri agenti noti per aumentare il rischio di rabdomiolisi. Se si sospetta un caso di miopatia in base a sintomi muscolari o essa viene confermata dai livelli di creatina chinasi, l'ezetimibe, qualunque statina e qualunque agente conosciuto per essere associato ad alti rischi di rabdomiolisi che il paziente sta assumendo in concomitanza, deve essere interrotto immediatamente. Tutti i pazienti che iniziano la terapia devono essere messi al corrente del rischio di miopatia e devono essere avvisati di riferire prontamente qualsiasi dolore, dolorabilità o debolezza muscolari (vedere paragrafo 4.8).

Misurazione della Creatina Chinasi

La Creatina Chinasi (CK) non deve essere misurata in seguito a intenso esercizio fisico o in presenza di una possibile altra causa di aumento della CK, che possa confondere l'interpretazione dei risultati. Se i livelli di CK sono significativamente alti al basale ($>5 \times \text{ULN}$), deve essere eseguito un test di conferma entro 5-7 giorni. Se il test conferma un valore basale di $\text{CK} > 5 \times \text{ULN}$, il trattamento non deve essere iniziato.

Prima del trattamento

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

- compromissione renale
- ipotiroidismo
- storia personale o familiare di disordini muscolari ereditari

- precedente storia di tossicità muscolare con un altro inibitore della HMG-CoA reduttasi o con 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 il rischio di trattamento deve essere considerato in relazione ai possibili benefici e si raccomanda il monitoraggio clinico. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale ($>5 \times \text{ULN}$) il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento

I pazienti devono immediatamente segnalare qualsiasi dolore muscolare inspiegato, debolezza o crampi, in particolare se associati a malessere o febbre. In questi pazienti è necessario misurare i livelli di CK e la terapia deve essere interrotta se i livelli di CK risultassero marcatamente elevati ($>5 \times \text{ULN}$) o i sintomi muscolari fossero acuti e causassero disagio giornaliero (anche se i livelli di CK fossero $\leq 5 \times \text{ULN}$). Il monitoraggio di routine dei livelli di CK nei pazienti asintomatici non è garantito.

Sono molto rari i casi di una miopatia necrotizzante mediata dal sistema immunitario (IMNM) durante o dopo il trattamento con statine, tra cui la rosuvastatina. L'IMNM è clinicamente caratterizzata da debolezza muscolare prossimale e da elevati livelli sierici di creatina chinasi, che persistono nonostante l'interruzione del trattamento della statina. Negli studi clinici non è stato riscontrato un aumento degli effetti muscolo-scheletrici in un piccolo numero di pazienti trattati con rosuvastatina e con terapia concomitante. In ogni caso, un aumento nell'incidenza della miosite e della miopatia è stato riscontrato nei pazienti che ricevevano altri inibitori della HMG-CoA reduttasi insieme ai derivati dell'acido fibrato, tra cui gemfibrozil, ciclosporina, acido nicotinic, antifungini azolici, inibitori di proteasi e antibiotici macrolidi. Gemfibrozil aumenta il rischio di miopatia quando somministrato con inibitori della HMG-CoA reduttasi. Pertanto, la combinazione di Cholecomb con Gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio di ulteriori alterazioni dei livelli lipidici attraverso l'uso combinato di Cholecomb con i fibrati o la niacina deve essere attentamente considerato in relazione ai potenziali rischi associati a queste combinazioni. La dose da 40 mg è controindicata con l'uso concomitante di fibrati (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Cholecomb non deve essere utilizzato nei pazienti con una condizione acuta e seria che suggerisca miopatia o che predisponga allo sviluppo di un'insufficienza renale secondaria fino alla rhabdmiolisi (per esempio sepsi, ipotensione, interventi chirurgici rilevanti, traumi, gravi disordini metabolici, endocrini ed elettrolitici; o convulsioni non controllate).

Acido fusidico

Cholecomb non deve essere somministrato insieme a formulazioni sistemiche 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 a base di statina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati segnalati casi di rhabdmiolisi (inclusi alcuni fatali) in pazienti trattati con acido fusidico e in associazione con statine (vedere paragrafo 4.5). Al

paziente deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente al medico in caso di sintomi di debolezza muscolare, dolore o dolorabilità.

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

In circostanze eccezionali, laddove sia necessaria una terapia prolungata a base di acido fusidico sistemico, ad esempio, per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di somministrare Cholecomb in concomitanza con acido fusidico deve essere presa in considerazione esclusivamente caso per caso e sotto stretto controllo medico.

Effetti epatici

In studi clinici di co-somministrazione controllati condotti in pazienti che ricevono ezetimibe con una statina sono stati segnalati aumenti consecutivi delle transaminasi (≥ 3 volte il normale limite superiore [ULN]). Si raccomanda di effettuare i test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e di ripeterli dopo 3 mesi dall'inizio del trattamento con rosuvastatina. Il trattamento con la rosuvastatina deve essere interrotto o la dose deve essere ridotta se il livello delle transaminasi sieriche risulta essere 3 volte maggiore il normale limite superiore. Il tasso di segnalazione di eventi epatici gravi (che consistono principalmente nell'aumento delle transaminasi epatiche) in uso post-marketing è superiore nella dose di rosuvastatina da 40 mg.

Nei pazienti con ipercolesterolemia secondaria, causata da ipotiroidismo o sindrome nefrosica, la patologia primaria deve essere trattata prima di iniziare la terapia con Cholecomb.

A causa degli effetti sconosciuti dell'aumento dell'esposizione all' ezetimibe, Cholecomb non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave (vedere paragrafo 5.2).

Effetti renali

In pazienti trattati con dosi più elevate di rosuvastatina, in particolare da 40 mg, è stata osservata proteinuria, per lo più tubulare in origine, rilevata da test con strisce reattive (dipstick), e che nella maggior parte dei casi è stata transitoria o intermittente. La proteinuria non sembra essere predittiva di malattie renali acute o progressive (vedere paragrafo 4.8). Il tasso di segnalazione di gravi malattie renali durante l'uso post-marketing è superiore per la dose da 40 mg. Una valutazione della funzionalità renale deve essere condotta (almeno ogni 3 mesi) durante il follow-up di routine dei pazienti trattati con una dose da 40 mg.

Razza

Studi farmacocinetici sulla rosuvastatina mostrano un aumento nell'esposizione di soggetti asiatici rispetto ai caucasici (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Inibitori di proteasi

Un aumento dell'esposizione sistemica alla rosuvastatina è stata osservata in soggetti a cui era stata somministrata la rosuvastatina in concomitanza con vari inibitori di proteasi in combinazione con ritonavir. E' necessario considerare sia il beneficio della riduzione dei lipidi tramite l'uso di Cholecomb nei pazienti affetti da HIV trattati con inibitori della proteasi, sia la possibilità di un aumento delle concentrazioni plasmatiche della rosuvastatina all'inizio del trattamento e nella fase di aggiustamento della dose nei pazienti trattati con inibitori di proteasi. L'uso

concomitante con alcuni inibitori di proteasi non è raccomandato a meno che la dose di Cholecomb non sia aggiustata (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Malattia polmonare interstiziale

Sono stati riportati casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale con alcune statine, specialmente durante terapie polmonari a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Questa si può manifestare con dispnea, tosse non produttiva e deterioramento della salute generale (stanchezza, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato una malattia polmonare interstiziale, la terapia con la statina deve essere interrotta.

Diabete mellito

Alcune evidenze cliniche suggeriscono che le statine, come classe di farmaci, aumentano il glucosio nel sangue, e in alcuni pazienti ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia che richieda un trattamento clinico appropriato per il diabete. In ogni caso, questo rischio è compensato dalla riduzione del rischio vascolare con le statine, e perciò non dovrebbe essere considerato come una ragione per interrompere il trattamento con le statine. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno da 5.6 a 6.9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², trigliceridi aumentati, ipertensione) devono essere clinicamente e biochimicamente monitorati secondo le linee guida nazionali.

Nello studio JUPITER la frequenza complessiva di diabete mellito riportata è stata di 2.8% per la rosuvastatina e 2.3% per il placebo, per lo più in pazienti con glicemia a digiuno da 5.6 a 6.9 mmol/L.

Fibrati

La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe somministrata con fibrati non sono state stabilite. Se si sospetta colelitiasi nei pazienti trattati con Cholecomb e fenofibrato, si consigliano ulteriori analisi alla colecisti e l'interruzione della terapia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Anticoagulanti

Se Cholecomb è aggiunto a warfarin, ad un'altro anticoagulante cumarinico, o a fluindione, l'Indice Internazionale Normalizzato (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 Cholecomb nei ragazzi 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

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

Cholecomb contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula rigida, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Controindicazioni

Ciclosporina: Durante il trattamento concomitante di rosuvastatina e ciclosporina, i valori AUC di rosuvastatina sono stati in media 7 volte più alti di quelli osservati in volontari sani (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante non ha influito sulle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina.

La co-somministrazione di Cholecomb con ciclosporina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Durante uno studio condotto su otto pazienti sottoposti a trapianto renale, con una clearance della creatinina > 50 ml/min in trattamento con una dose stabile di ciclosporina, una singola dose di ezetimibe da 10 mg ha determinato un incremento di 3,4 volte (range tra 2,3 e 7,9) della AUC media dell'ezetimibe totale rispetto a una popolazione sana di controllo, in trattamento soltanto con ezetimibe, proveniente da un altro studio (n=17).

Durante un altro studio, un paziente sottoposto a trapianto renale, con compromissione renale grave in trattamento con ciclosporina e altri medicinali, ha mostrato un'esposizione 12 volte maggiore dell'ezetimibe totale rispetto ad altri soggetti della popolazione di controllo in trattamento soltanto con ezetimibe. In uno studio incrociato in due fasi su 12 individui sani, una somministrazione quotidiana di 20 mg di ezetimibe per 8 giorni con una singola dose di ciclosporina da 100 mg al settimo giorno, ha determinato un aumento medio del 15% della AUC della ciclosporina (range: riduzione del 10%- incremento del 51%) rispetto a una singola dose di 100 mg di ciclosporina assunta da sola. Non è stato condotto alcuno studio controllato sull'effetto della somministrazione concomitante di ezetimibe sull'esposizione alla ciclosporina in pazienti con trapianto renale

Gemfibrozil e altri prodotti ipolipemizzanti: la dose di rosuvastatina da 40 mg è controindicata con l'uso concomitante di un fibrato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Combinazioni non raccomandate

Inibitori di proteasi: Sebbene l'effettivo meccanismo di interazione non sia noto, l'uso concomitante di un inibitore di proteasi può incrementare fortemente l'esposizione alla rosuvastatina (vedere la tabella al paragrafo 4.5). Per esempio, in uno studio farmacocinetico, la co-somministrazione di 10 mg di rosuvastatina ed una combinazione di due inibitori di proteasi (300 mg atazanavir / 100 mg ritonavir) in volontari sani è stata associata ad un incremento di 3 e 7 volte rispettivamente dell'AUC e della C_{max} della rosuvastatina. L'uso concomitante di rosuvastatina e alcune combinazioni di inibitori di proteasi può essere considerato dopo attenta valutazione degli aggiustamenti della dose di rosuvastatina sulla base dell'aumento previsto dell'esposizione alla rosuvastatina stessa (vedere i paragrafi 4.2, 4.4 e la Tabella al paragrafo 4.5). La combinazione non è adatta per una terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento del dosaggio, se necessario, devono essere fatti con i monocomponenti e il passaggio alla combinazione a dose fissa della concentrazione appropriata è possibile solo dopo aver determinato i dosaggi opportuni.

Inibitori dei trasportatori proteici: La rosuvastatina è un substrato per alcune tre proteine di trasporto, tra cui il trasportatore di anioni organici di assorbimento epatico OATP1B1 e il trasportatore di efflusso BCRP. La somministrazione concomitante di Cholecomb con medicinali che siano inibitori di questi trasportatori proteici può determinare un aumento nelle concentrazioni plasmatiche di

rosuvastatina e un aumento del rischio di miopatia (vedere i paragrafi 4.2, 4.4 e la Tabella al paragrafo 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 della rosuvastatina stessa (vedere paragrafo 4.4). In base ai dati derivati da studi specifici di interazione non ci si aspetta alcuna interazione farmacocinetica rilevante, tuttavia possono verificarsi interazione farmacodinamiche.

Gemfibrozil, fenofibrato, altri fibrati e dosi ipolipemizzanti (> o uguali di 1 g al giorno) di niacina (acido nicotinico) aumentano il rischio di miopatia quando somministrati con inibitori della HMG-CoA reduttasi, probabilmente perché possono produrre miopatia quando presi singolarmente.

Nei pazienti che assumono, fenofibrato e 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 la colelitiasi in un paziente a cui sono somministrati ezetimibe e fenofibrato, sono indicati esami sulla colecisti e il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione concomitante di fenofibrato o gemfibrozil determina un aumento moderato della concentrazione totale di ezetimibe (di circa 1.5 e 1.7 volte rispettivamente). La co-somministrazione di ezetimibe con altri fibrati non è stata studiata. I fibrati possono aumentare l'escrezione di colesterolo nella bile e per questo causare colelitiasi. In studi condotti sugli animali, l'ezetimibe ha indotto un aumento in alcuni casi del colesterolo nella bile della colecisti, ma non in tutte le specie animali (vedere paragrafo 5.3). Il rischio di litogenesi associato all'uso terapeutico di ezetimibe non può essere escluso.

Acido fusidico: Non sono stati condotti studi di interazione con rosuvastatina e acido fusidico.

Il rischio di miopatia compresa rhabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico con statine. Il meccanismo di questa interazione (che sia farmacodinamico, farmacocinetico o entrambi non è ancora noto. Sono stati riportati casi di rhabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) in pazienti trattati con questa associazione.

Se il trattamento con acido fusidico per via sistemica è necessario, il trattamento con rosuvastatina deve essere interrotto per l'intera durata del trattamento con acido fusidico. **Vedere anche paragrafo 4.4.**

Altre Interazioni

Antiacido: La co-somministrazione di rosuvastatina con una sospensione di antiacido contenente alluminio e idrossido di magnesio determina la diminuzione della concentrazione plasmatica della rosuvastatina di circa il 50%. Questo effetto è mitigato quando l'antiacido viene somministrato 2 ore dopo la rosuvastatina. La rilevanza clinica di questa 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 ezetimibe. La diminuzione del tasso di assorbimento non è considerata clinicamente significativa.

Eritromicina: L'uso concomitante di rosuvastatina ed eritromicina determina una diminuzione del 20% nell'AUC_{0-t} e del 30% nella C_{max} della rosuvastatina. Questa

interazione può essere causata dall'incremento nella motilità intestinale dovuto all'eritromicina.

Enzimi citocromo P450: I risultati di studi *in vitro* e *in vivo* mostrano che la rosuvastatina non è né un inibitore né un induttore degli isoenzimi del citocromo P450. Inoltre, la rosuvastatina non è un buon substrato per questi isoenzimi. Pertanto, non sono attese interazioni fra farmaci che derivino dal metabolismo mediato dal citocromo P450. Nessuna interazione clinicamente rilevante è stata osservata tra la rosuvastatina ed il fluconazolo (un inibitore di CYP2C9 e CYP3A4) o il ketoconazolo (un inibitore di CYP2A6 e CYP3A4).

Studi preclinici hanno mostrato che l'ezetimibe non induce gli enzimi farmacometabolizzanti del citocromo P450. Non è stata rilevata alcuna interazione farmacocinetica significativa tra l'ezetimibe e farmaci metabolizzati dai citocromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, e 3A4, o l'N-acetiltrasferasi.

Antagonisti della vitamina K: Come per altri inibitori delle HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o un incremento progressivo del dosaggio di rosuvastatina nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con antagonisti della vitamina K (per esempio warfarin o altri anticoagulanti cumarinici) può determinare un incremento nel rapporto internazionale normalizzato (INR). L'interruzione del trattamento o la diminuzione graduale del dosaggio di rosuvastatina può comportare una diminuzione nell' INR. In questi casi è consigliato un appropriato monitoraggio dell'INR.

La somministrazione concomitante di ezetimibe (10 mg una volta al giorno) non ha avuto effetti sulla biodisponibilità di warfarin e sul tempo della protrombina durante uno studio condotto su 12 individui sani maschi. Tuttavia, si sono verificati casi post-marketing di un aumento del rapporto internazionale normalizzato (INR) in pazienti a cui è stata somministrata l'ezetimibe in aggiunta al warfarin e al fluidione. Se l'Cholecomb viene somministrato in aggiunta al warfarin, a un altro anticoagulante cumarinico o al fluidione, è necessario monitorare in maniera appropriata l'INR (vedere paragrafo 4.4).

Contraccettivi orali/ Terapia ormonale sostitutiva (TOS): L'uso concomitante di rosuvastatina e dei contraccettivi orali ha determinato un incremento dell'AUC) dell'etinilestradiolo e del norgestrel rispettivamente del 26% e del 34%. Questi incrementi nei livelli plasmatici devono essere presi in considerazione quando si selezionano i dosaggi di un contraccettivo orale. Non sono disponibili dati farmacocinetici su soggetti che assumono rosuvastatina e TOS, perciò simili effetti non possono essere esclusi. Tuttavia, questa combinazione è stata ampiamente utilizzata nelle donne in studi clinici ed è stata 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 determina la riduzione dell'area media sotto la curva (AUC) dell'ezetimibe totale (ezetimibe e 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 stata somministrata in concomitanza con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

Altri medicinali: In base ai dati ottenuti da specifici studi di interazione, non sono attese interazioni clinicamente rilevanti tra la rosuvastatina e la digossina. In studi clinici di interazione l'ezetimibe non ha mostrato effetti sulla farmacocinetica del dapsonsone, del destrometorfano, della digossina, del glipizide, del tolbutamide o del midazolam, durante la co-somministrazione. La cimetidina somministrata con l'ezetimibe non ha effetti sulla biodisponibilità dell'ezetimibe.

Interazioni che richiedono un aggiustamento della dose di rosuvastatina (vedere la Tabella 1 riportata qui sotto): Quando è necessario co-somministrare la rosuvastatina con altri farmaci noti per aumentare l'esposizione a rosuvastatina, la dose deve essere aggiustata. Iniziare con una dose di 5 mg una volta al giorno se è previsto un aumento nell'esposizione alla rosuvastatina (AUC) di circa 2 volte o maggiore. La dose massima giornaliera deve essere aggiustata in modo tale che l'esposizione alla rosuvastatina prevista non ecceda i 40 mg al giorno quando assunta senza interazioni con altri medicinali, per esempio 20 mg di rosuvastatina con gemfibrozil (aumento di 1,9 volte), e una dose di 10 mg di rosuvastatina in combinazione con atazanavir/ritonavir (aumento di 3,1 volte).

Se si osserva che il medicinale aumenta l'AUC di rosuvastatina meno di 2 volte, non è necessario ridurre la dose iniziale, ma si deve prestare attenzione se si aumenta la dose di rosuvastatina oltre i 20 mg.

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

Regime di dosaggio del medicinale interagente	Regime di dosaggio di rosuvastatina	Modifica nell'AUC* della rosuvastatina
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) OD, 15 giorni	10 mg, singola dose	7,4 volte ↑
Ciclosporina da 75 mg BID a 200 mg BID, 6 mesi	10 mg OD, 10 giorni	7,1 volte ↑
Darolutamide 600 mg BID, 5 giorni	5 mg, singola dose	5,2 volte ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 giorni	Dose singola da 5 mg	3,8 volte ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 giorni	10 mg, singola dose	3,1 volte ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, singola dose	2,7 volte ↑
Ombitasvir 25 mg/ paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 giorni	5 mg, singola dose	2,6 volte ↑
Grazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg OD, 11 giorni	10 mg, single dose	2,3 volte ↑

Glecaprevir 400 mg/ 120 mg OD, 7 giorni	pibrentasvir 5 mg OD, 7 giorni	2,2 volte ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 giorni	20 mg OD, 7 giorni	2,1 volte ↑
Clopidogrel dose di carico di 300 mg seguita da 75 mg a 24 ore	20 mg, singola dose	2 volte ↑
Aumento inferiore a 2 volte dell'AUC di rosuvastatina		
Regime di dosaggio del medicinale interagente	Regime di dosaggio della rosuvastatina	Modifica nell' AUC* della rosuvastatina
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	80 mg, singola dose	1,9 volte ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 giorni	10 mg, singola dose	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, singola dose	1,4 volte ↑
Dronedarone 400 mg BID	Non disponibile	1,4 volte ↑
Itraconazolo 200 mg OD, 5 giorni	10 mg, singola dose	1,4 volte ↑**
Diminuzione dell'AUC di rosuvastatina		
Regime di dosaggio del medicinale interagente	Regime di dosaggio della rosuvastatina	Modifica nell' AUC* della rosuvastatina
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	80 mg, singola dose	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 giorni	20 mg, singola dose	47% ↓

* Dati forniti come variazione di X volte che rappresentano un semplice rapporto tra la co-somministrazione e la rosuvastatina presa da sola.

I dati forniti con una variazione % rappresentano la % di differenza rispetto alla rosuvastatina presa da sola.

L'incremento è indicato con il simbolo "↑", la diminuzione con il simbolo "↓".

** Diversi studi di interazione sono stati eseguiti a differenti dosaggi di rosuvastatina, la tabella mostra i rapporti più significativi.

AUC = area under curve; OD = una volta al giorno; BID = due volte al giorno; TID = tre volte al giorno; QID = quattro volte al giorno.

I seguenti medicinali/combinazioni non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sul rapporto AUC di rosuvastatina alla co-somministrazione:

Aleglitzar 0,3 mg dosaggio per 7 giorni; Fenofibrato 67 mg dosaggio per 7 giorni TID; Fluconazolo 200 mg dosaggio per 11 giorni OD; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dosaggio per 8 giorni BID; Ketoconazolo 200 mg dosaggio per 7 giorni BID; Rifampin 450 mg dosaggio per 7 giorni OD; Silymarin 140 mg dosaggio per 5 giorni TID.

La combinazione non è adatta per una terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento del dosaggio se necessario devono essere condotti con i monocomponenti e dopo aver impostato la dose opportuna è possibile il passaggio all'associazione fissa della concentrazione appropriata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Cholecomb è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento. Le donne in età fertile devono utilizzare opportune misure contraccettive.

Gravidanza

Rosuvastatina:

Dato che il colesterolo e altri prodotti della biosintesi del colesterolo sono essenziali per lo sviluppo del feto, il rischio potenziale che deriva dall'inibizione della HMG-CoA reduttasi supera il vantaggio del trattamento durante la gravidanza. Studi condotti su animali forniscono un'evidenza limitata sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Se una paziente dovesse rimanere in stato di gravidanza durante il trattamento con Cholecomb, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

Ezetimibe:

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di ezetimibe durante la gravidanza. Studi condotti su animali sull'uso di ezetimibe in monoterapia non hanno mostrato evidenza di effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrio-fetale, sulla nascita e sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Rosuvastatina:

La rosuvastatina è escreta nel latte dei ratti. Non ci sono dati sull'escrezione della rosuvastatina nel latte materno (vedere paragrafo 4.3).

Ezetimibe:

Studi sui ratti rivelano che l'ezetimibe è secreta nel latte materno. Non è noto se questo avvenga anche nel latte materno.

Fertilità

Non sono disponibili dati provenienti da studi clinici sugli effetti dell'ezetimibe sulla fertilità umana. L'ezetimibe non ha mostrato effetti sulla fertilità in maschi e femmine di ratto (vedere paragrafo 5.3).

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

Cholecomb non altera, o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Non è stato condotto alcuno studio al fine di valutare l'effetto della rosuvastatina e/o dell'ezetimibe sulla capacità di guidare e usare macchinari. Tuttavia, quando si guidano veicoli o quando si usano macchinari bisogna tenere presente che durante il trattamento si possono verificare vertigini.

4.8 Effetti Indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate con rosuvastatina sono generalmente lievi e di natura transitoria. Negli studi clinici controllati, meno del 4% dei pazienti trattati con rosuvastatina hanno interrotto il trattamento a causa di questi effetti indesiderati.

Negli studi clinici di durata fino a 112 settimane, sono stati somministrati 10 mg di ezetimibe giornalieri da solo a 2396 pazienti, o con una statina a 11.308 pazienti o con fenofibrati a 185 pazienti. Anche in questi casi le reazioni avverse sono state lievi e transitorie. L'incidenza totale degli effetti indesiderati è stata simile nei pazienti trattati con ezetimibe e con il placebo. In modo simile, il tasso di interruzione dovuto a reazioni avverse tra ezetimibe e placebo è stato comparabile.

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 l'incremento delle transaminasi epatiche, problemi gastrointestinali e il dolore muscolare. Queste sono reazioni avverse ben note dei principi attivi. Tuttavia, non può essere esclusa l'interazione farmacodinamica, in termini di effetti indesiderati, tra la rosuvastatina e ezetimibe (vedere paragrafo 5.2).

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse è definita in base alla seguente convenzione: Comune ($\geq 1/100$ $< 1/10$); Non Comune ($\geq 1/1.000$ $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$ $< 1/1.000$); Molto Raro ($< 1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazioni per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro	Non noto
Patologie del sistema emolinfopoietico			trombocitopenia ²		trombocitopenia ³
Disturbi del sistema immunitario			reazioni di ipersensibilità, incluso angioedema ²		ipersensibilità, inclusa eruzione cutanea, orticaria, anafilassi e angioedema ³
Patologie endocrine	diabete mellito ^{1,2}				
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		diminuzione dell'appetito ³			
Disturbi psichiatrici					depressione ^{2,3}
Patologie	cefalea ^{2,3} ,	parestesia ³		polineurop	neuropatia

del sistema nervoso	capogiro ²			ataxia ² , perdita di memoria ²	periferica ² disturbi del sonno (inclusi insonnia ed incubi) ² capogiro ³
Patologie vascolari		vampate di calore ³ ; ipertensione ³			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		tosse ³			tosse ² , dispnea ^{2,3}
Patologie gastrointestinali	costipazione ² , nausea ² , dolore addominale ³ diarrea ³ ; flatulenza ³	dispepsia ³ ; malattia da reflusso gastroesofageo ³ ; nausea ³ bocca secca ³ ; gastrite ³	pancreatite ²		diarrea ² pancreatite ³ costipazione ³
Patologie epatobiliari			aumento delle transaminasi epatiche ²	ittero ² , epatite ²	epatite ³ , colelitiasi ³ , colecistite ³
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		prurito ^{2,3} , eruzione cutanea ^{2,3} , orticaria ^{2,3}			sindrome di Stevens-Johnson ² , reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), eritema multiforme ³
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	mialgia ^{2,3}	artralgia ³ ; spasmi muscolari ³ ; dolore al collo ³ mal di schiena ³ ; debolezza muscolare ³ ; dolore alle estremità ³	miopatia inclusa la miosite ² , rabdomiolisi ² ; sindrome simil-lupoide ² , lacerazione muscolare ²	artralgia ²	miopatia necrotizzante immuno-mediata ² , disturbi tendinei, a volte complicati da rottura ² , miopatia/rabdomiolisi ³ (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	dolore toracico ³ , dolore ³ astenia ³ ; edema periferico ³			edema ²
Esami diagnostici	incremento della ALT e/o della AST ³	Incremento della CPK ematica ³ ; Incremento della gamma-glutamilttransferasi ³ ; test di funzionalità epatica anomala ³			

¹ La frequenza dipenderà dalla presenza o dall'assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno ≥ 5.6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², aumento dei trigliceridi, storia di ipertensione) - per la rosuvastatina.

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

³ Reazioni avverse osservate negli studi clinici di ezetimibe (somministrato sia in monoterapia che in associazione ad una statina) o di ezetimibe segnalate dall'uso post-marketing quando somministrato da solo o con una statina. Reazioni avverse osservate in pazienti trattati con ezetimibe (n=2396) e con un'incidenza maggiore del placebo (n=1159) o in pazienti trattati con ezetimibe co-somministrata con una statina (n=11308) e ad un'incidenza maggiore della statina somministrata da sola (n=9361). Le reazioni avverse post-marketing sono state derivate da segnalazioni contenenti ezetimibe somministrato da solo o con una statina.

Come per altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'incidenza delle reazioni avverse tende a essere dipendente dal dosaggio.

Effetti renali: la proteinuria, individuata mediante test a strisce reattive, per lo più in origine tubulare, è stata osservata nei pazienti trattati con rosuvastatina. Sono stati

osservati spostamenti nelle proteine delle urine da nessuna o in tracce a ++ o livelli superiori in meno dell'1% dei pazienti durante il trattamento con 10 mg o 20 mg, e in circa il 3% dei pazienti trattati con 40 mg. Un aumento inferiore nello spostamento, da nessuna o in tracce a +, è stato osservato con una dose di 20 mg. Nella maggior parte dei casi, la proteinuria diminuisce o scompare spontaneamente in caso di terapia continuativa. La revisione dei dati degli studi clinici, e dell'esperienza post-marketing fino ad oggi, non ha identificato associazioni causali tra la proteinuria ed un danno renale acuto o progressivo. L'ematuria è stata riscontrata in pazienti trattati con rosuvastatina e i dati degli studi clinici mostrano che la frequenza è bassa.

Effetti muscolo-scheletrici: gli effetti muscolo-scheletrici, come la mialgia, la miopatia (tra cui la miosite), e, raramente, la rhabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta, sono stati riportati nei pazienti trattati con rosuvastatina con qualunque dosaggio, ed in particolare con dosi superiori a 20 mg.

Un aumento dei livelli di CK correlato al dosaggio è stato riscontrato nei pazienti che assumono la rosuvastatina; la maggior parte dei casi risultano lievi, asintomatici e transienti. Se i livelli di CK sono elevati ($>5 \times \text{ULN}$), il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

Effetti Epatici: Come con altri inibitori delle HMG-CoA reduttasi, è stato riscontrato un incremento delle transaminasi correlato al dosaggio in un piccolo numero di pazienti che hanno assunto rosuvastatina; la maggior parte dei casi appare lieve, sintomatica e transitoria.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con alcune statine:

- Disfunzioni sessuali
- Casi eccezionali di malattie polmonari interstiziali, specialmente con terapie a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)

I tassi di segnalazione per la rhabdomiolisi, eventi renali gravi e eventi epatici gravi (che consistono principalmente in aumenti nelle transaminasi epatiche) sono maggiori con dosi di 40 mg di rosuvastatina.

Valori di laboratorio

In studi clinici controllati in monoterapia, l'incidenza di picchi di transaminasi sieriche clinicamente rilevanti (ALT e/o $\text{AST} \geq 3 \times \text{ULN}$, consecutivi) tra ezetimibe e placebo è stata molto simile (0.5% e 0.3% rispettivamente). Negli studi di co-somministrazione, l'incidenza è stata dell'1,3% per pazienti trattati con ezetimibe somministrato con una statina e dello 0,4% per i pazienti trattati con una statina da sola. Questi picchi sono generalmente asintomatici, non associati con colestasi, e sono ritornati ai livelli iniziali dopo l'interruzione della terapia o con un trattamento continuo (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici, è stato riscontrato un valore $\text{CPK} > 10 \times \text{ULN}$ per 4 pazienti su 1.674 (0.2%) a cui è stato somministrato solo ezetimibe vs 1 paziente su 786 (0.1%) a cui è stato somministrato il placebo, e di 1 paziente su 917 (0.1%) a cui sono stati somministrati ezetimibe e una statina vs 4 pazienti su 929 (0.4%) a cui è stata somministrata una statina da sola. Non si è riscontrato eccesso di miopatia o rhabdomiolisi associato all'ezetimibe in confronto al relativo braccio di controllo (placebo o statina da sola) (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Cholecomb nei soggetti al sotto dei 18 anni non è stata ancora stabilita (vedere paragrafo 5.1).

Rosuvastatina: in uno studio clinico della durata di 52 settimane sono stati riscontrati con maggiore frequenza aumenti di creatina chinasi $>10 \times \text{ULN}$ e sintomi muscolari a seguito di esercizio fisico o all'aumento dell'attività fisica in bambini e adolescenti rispetto agli adulti. Il profilo di sicurezza della rosuvastatina è apparso molto simile nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti.

Ezetimibe: pazienti pediatriche (da 6 a 17 anni)

In uno studio condotto su pazienti pediatriche (da 6 a 10 anni d'età) affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote o non familiare ($n = 138$), aumenti di ALT e /o AST (≥ 3 volte LSN, consecutivi) sono stati osservati nel 1,1% (1 paziente) dei pazienti trattati con ezetimibe rispetto allo 0% nel gruppo trattato con placebo. Non ci sono stati aumenti di CPK (≥ 10 volte LSN). Non sono stati segnalati casi di miopatia.

In uno studio separato effettuato in pazienti adolescenti (da 10 a 17 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote ($n=248$), sono stati riscontrati aumenti di ALT e/o AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$, consecutivi) nel 3% (4 pazienti) dei pazienti trattati con ezetimibe/simvastatina, rispetto al 2% (2 pazienti) nei gruppi in monoterapia con simvastatina; queste cifre sono state rispettivamente il 2% (2 pazienti) e lo 0% per l'aumento del CPK ($\geq 10 \times \text{ULN}$). Non è stato riportato alcun caso di miopatia. Questi studi non erano adatti per il confronto delle reazioni indesiderate rare al farmaco.

Segnalazioni 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non esistono dati di letteratura 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/giorno, a 15 soggetti sani fino a 14 giorni, o 40 mg/giorno a 18 pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria fino a 56 giorni, è stata generalmente ben tollerata. Non è stata riscontrata tossicità negli animali dopo singole dosi orali di 5.000 mg/kg di ezetimibe nei ratti e nei topi e 3.000 mg/kg nei cani.

Sono stati riscontrati pochi casi di sovradosaggio, molti dei quali sono stati associati ad effetti indesiderati. Questi, comunque, non sono risultati gravi.

In caso di sovradosaggio, devono essere utilizzate misure sintomatiche o di supporto, e le funzioni epatiche e i livelli di CK accuratamente monitorati. È improbabile che l'emodialisi sia di beneficio in queste situazioni.

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

Rosuvastatina

Meccanismo d'azione

La rosuvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA reduttasi, l'enzima limitante della velocità di conversione da 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A in mevalonato, un precursore del colesterolo. Il sito d'azione primario della rosuvastatina è il fegato, l'organo bersaglio per l'abbassamento del colesterolo.

La rosuvastatina aumenta il numero dei recettori epatici per le LDL presenti sulla superficie cellulare, incrementando la captazione e il catabolismo delle LDL, e inibisce la sintesi epatica delle VLDL, riducendo di conseguenza il numero totale delle particelle VLDL e LDL.

Effetti farmaco-dinamici

La rosuvastatina riduce i livelli elevati di colesterolo-LDL, di colesterolo totale e dei trigliceridi, e aumenta il colesterolo-HDL. Inoltre diminuisce anche la ApoB, il colesterolo non HDL, il colesterolo VLDL, i trigliceridi VLDL e aumenta la ApoA-I (vedere la Tabella sottostante). La rosuvastatina diminuisce inoltre il rapporto colesterolo LDL/colesterolo HDL, il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL, il rapporto colesterolo non HDL/colesterolo HDL e il rapporto ApoB/ApoA-I.

Relazione dose/risposta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (Tipo IIa e IIb) (Variazione della media percentuale aggiustata rispetto ai valori iniziali)

Dose	N	C-LDL	C-Totale	C-HDL	TG	C-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

Un effetto terapeutico viene riscontrato nell'arco di una settimana dall'inizio del trattamento, ed esso raggiunge il 90% della sua risposta massima in due settimane. Il valore massimo è generalmente raggiunto in 4 settimane, dopo le quali la risposta si mantiene costante.

Ezetimibe

Meccanismo d'azione

L'ezetimibe è una nuova classe di farmaci ipolipemizzanti che inibiscono selettivamente l'assorbimento intestinale del colesterolo e degli steroli vegetali correlati. L'ezetimibe è attivo a livello orale e ha un meccanismo di azione che differisce da quello di altri farmaci che riducono il colesterolo (per esempio le statine, i sequestranti di acidi biliari [resine], derivati dell'acido fibrico e stanoli vegetali). Il bersaglio molecolare dell'ezetimibe è il trasportatore degli steroli, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), che è responsabile dell'assorbimento intestinale del colesterolo e dei fitosteroli.

L'ezetimibe si localizza a livello dell'orletto a spazzola dell'intestino tenue e inibisce l'assorbimento del colesterolo, determinando una riduzione del passaggio del colesterolo intestinale al fegato; le statine riducono la sintesi del colesterolo nel fegato e, in congiunzione, questi due distinti meccanismi forniscono una riduzione complementare del colesterolo. In uno studio clinico della durata di 2 settimane in 18 pazienti ipercolesterolemici, l'ezetimibe ha inibito l'assorbimento del colesterolo 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 di vitamine liposolubili A e D.

Studi epidemiologici hanno stabilito che la morbilità e la mortalità cardiovascolare variano direttamente in relazione al livello di colesterolo totale e colesterolo LDL e inversamente al livello di colesterolo HDL. La somministrazione di ezetimibe con una statina è efficace nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia cardiaca coronarica e storia di evento SCA.

Co-somministrazione di rosuvastatina e ezetimibe

Efficacia clinica e sicurezza

Uno studio clinico randomizzato di sei settimane, in doppio cieco e a gruppi paralleli, ha valutato la sicurezza e l'efficacia dell'ezetimibe (10mg) 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 gruppi 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 di rosuvastatina (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 cardiopatie 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 per i medicinali ha esentato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Cholecomb in tutti i sottoinsiemi 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 con combinazione 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 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 massima concentrazione di rosuvastatina plasmatica è raggiunta dopo circa 5 ore dalla somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta è di circa 20%.

Distribuzione: La rosuvastatina è assorbita ampiamente dal fegato, che è il sito primario della sintesi del colesterolo e di eliminazione del C-LDL. Il volume di distribuzione della rosuvastatina è di circa 134 L. Circa il 90% della rosuvastatina è legato alle proteine plasmatiche, soprattutto l'albumina.

Metabolismo: La rosuvastatina viene metabolizzata in maniera limitata (circa il 10%). Studi metabolici *in vitro* su epatociti umani indicano che la rosuvastatina non è un buon substrato per il metabolismo basato sul citocromo P450. Il principale isoenzima coinvolto è CYP2C9, mentre 2C19, 3A4 e 2D6 sono coinvolti in misura minore. I principali metaboliti identificati sono i metaboliti N desmetil e il lattone. Il metabolita N desmetil è per circa il 50% meno attivo della rosuvastatina, mentre la forma lattone è considerata clinicamente inattiva. La rosuvastatina rappresenta più del 90% dell'attività degli inibitori della HMG-CoA reduttasi circolanti.

Eliminazione: Circa il 90% della dose di rosuvastatina viene eliminata immutata tramite le feci (che consiste in sostanza attiva assorbita e non assorbita) e la parte rimanente è eliminata tramite le urine. Circa il 5% è eliminata nelle urine in forma immutata. L'emivita di eliminazione del plasma è di circa 19 ore. L'emivita di eliminazione non aumenta a dosi più alte. La media geometrica dell'eliminazione plasmatica è di circa 50 litri/ora (coefficiente di variazione 21,7%). Come per altri inibitori delle HMG-CoA reduttasi, la captazione epatica di rosuvastatina coinvolge il trasportatore di membrana OATP-C. Questo trasportatore è molto importante per l'eliminazione epatica della rosuvastatina.

Linearità: L'esposizione sistemica alla rosuvastatina aumenta in proporzione al dosaggio. Non ci sono variazioni nei parametri farmacocinetici in seguito alla somministrazione di dosi giornaliere multiple.

Popolazioni speciali

Età e sesso: Non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età e del sesso sulla farmacocinetica della rosuvastatina negli adulti. L'esposizione nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote sembra essere simile o inferiore rispetto a quella nei pazienti adulti con dislipidemia (vedere "Popolazione Pediatrica" di seguito).

Razza: Studi farmacocinetici mostrano un aumento di circa 2 volte dei valori mediani dell'AUC e nella C_{max} in soggetti asiatici (giapponesi, cinesi, filippini, vietnamiti e coreani) rispetto ai caucasici; soggetti asiatici -indiani mostrano un aumento di circa 1,3 volte dei valori mediani dell'AUC e della C_{max} .

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione non rivela nessuna differenza clinicamente significativa nella farmacocinetica tra gruppi caucasici e neri.

Compromissione Renale: In uno studio su soggetti con un grado variabile di compromissione renale, malattia renale da lieve a moderata, non ha avuto influenza sulla concentrazione plasmatica di rosuvastatina o del metabolita N-desmetil. Soggetti con compromissione renale grave ($Cr_{cl} < 30$ ml/min) hanno mostrato un incremento pari a 3 volte nella concentrazione plasmatica e pari a 9 volte nella concentrazione del metabolita N-desmetil rispetto ai volontari sani. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario della rosuvastatina, nei soggetti in emodialisi, sono risultate del circa il 50% più alte rispetto a quelle dei volontari sani.

Compromissione Epatica: In uno studio su soggetti con grado variabile di compromissione epatica non c'è evidenza di aumento nell'esposizione alla rosuvastatina in pazienti con punteggi Child-Pugh pari o minori di 7. In ogni caso, due soggetti con punteggi Child-Pugh di 8 e 9 hanno mostrato un incremento nell'esposizione sistemica di almeno 2 volte rispetto a soggetti con punteggi minori di Child-Pugh.

Non vi sono dati su soggetti con punteggio Child-Pugh superiore a 9.

Polimorfismo genetico: La disposizione degli inibitori delle HMG-CoA reduttasi, tra cui la rosuvastatina, coinvolge le proteine di trasporto OATP1B1 e BCRP. Nei pazienti con i polimorfismi genetici SLCO1B1 (OATP1B1) e/o ABCG2 (BCRP) c'è un rischio nell'incremento dell'esposizione della 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 che presentano questo tipo di polimorfismo si raccomanda una dose giornaliera più bassa di Cholecomb.

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

Ezetimibe

Assorbimento: Dopo la somministrazione orale, l'ezetimibe viene rapidamente assorbito e coniugato ampiamente con un glucuronide fenolico farmacologicamente attivo (ezetimibe- glucuronide). I valori medi delle concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) si raggiungono in 1 o 2 ore con la combinazione ezetimibe- glucuronide

e in 4- 12 ore con l'ezetimibe. La biodisponibilità assoluta di ezetimibe non può essere determinata, poiché il composto è virtualmente insolubile in una soluzione acquosa adatta all'iniezione.

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

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

Metabolismo: L'ezetimibe viene metabolizzata nell'intestino tenue e nel fegato tramite coniugazione a glucuronide (una reazione di fase II) con conseguente escrezione biliare. Un metabolismo ossidativo minimo (una reazione di fase I) è stato osservato in tutte le specie valutate. L'ezetimibe e l'ezetimibe-glucuronide sono i principali composti farmaco-derivati individuati nel plasma, e costituiscono rispettivamente dal 10 al 20% e dall'80 al 90% del farmaco totale nel plasma. Sia l'ezetimibe che l'ezetimibe-glucuronide vengono eliminati lentamente dal plasma con l'evidenza di un significativo ciclo enteroepatico. L'emivita di ezetimibe e ezetimibe-glucuronide è di circa 22 ore.

Eliminazione: A seguito di somministrazione orale di ezetimibe ¹⁴C (20 mg) nell'uomo, l'ezetimibe totale è risultato essere responsabile di circa il 93% della radioattività totale nel plasma. Circa il 78% e l'11% della radioattività somministrata è stata rinvenuta nelle feci e nelle urine rispettivamente, in un periodo di raccolta di 10 giorni. Dopo 48 ore, non ci sono livelli rilevabili di radioattività nel plasma.

Popolazioni speciali

Età e sesso: Le concentrazioni plasmatiche dell'ezetimibe totale sono di circa 2 volte più elevate negli anziani (età ≥ 65 anni), rispetto ai giovani (tra i 18 e i 45 anni). La riduzione del C-LDL e il profilo di sicurezza sono paragonabili tra gli anziani e i giovani trattati con l'ezetimibe. Pertanto, nessun aggiustamento del dosaggio è necessario nei soggetti anziani.

Le concentrazioni plasmatiche dell'ezetimibe totale sono leggermente superiori (circa il 20%) nelle donne che negli uomini. La riduzione del C-LDL e il profilo di sicurezza sono paragonabili tra gli uomini e le donne trattati con ezetimibe. Perciò, anche in base al sesso, non risulta necessario un aggiustamento del dosaggio.

Compromissione renale: Dopo una singola dose di 10 mg di ezetimibe nei pazienti con malattia renale grave (n=8; media CrCl ≤30 ml/min/1,73m²), l'AUC media dell'ezetimibe totale è aumentata di circa 1,5 volte rispetto ai soggetti sani (n=9). Questo risultato non è considerato clinicamente significativo. Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario per pazienti con compromissione renale.

Un ulteriore paziente in questo studio (in fase post-trapianto renale e trattato con terapia farmacologica multipla, comprendente la ciclosporina) ha mostrato un'esposizione all'ezetimibe totale 12 volte maggiore.

Compromissione epatica: A seguito della somministrazione di una singola dose di 10 mg di ezetimibe, l'AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 1.7 volte nei pazienti affetti da compromissione epatica lieve (punteggio Child Pugh 5 o 6), rispetto ai soggetti sani. In uno studio della durata di 14 giorni a dose multiple (10 mg il giorno) in pazienti con compromissione epatica moderata (punteggio Child Pugh da 7 a 9), l'AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 4 volte nel

Giorno 1 e nel Giorno 14 rispetto ai soggetti sani. Nessun aggiustamento nel dosaggio è necessario per i pazienti con compromissione epatica lieve. Cholecomb non è raccomandato nei soggetti con compromissione epatica moderata o grave (punteggio Child Pugh maggiore di 9), in quanto in questi pazienti non sono noti gli effetti derivanti dall'aumento dell'esposizione all'ezetimibe (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica: La farmacocinetica di ezetimibe è simile nei bambini ≥ 6 anni e negli 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

Negli studi di co-somministrazione con ezetimibe e con statine, gli effetti tossici osservati sono stati essenzialmente quelli tipicamente associati alle statine. Alcuni degli effetti tossici sono stati più marcati rispetto a quelli osservati durante il trattamento con le statine da sole. Questo è attribuito alle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nella terapia di co-somministrazione. Nessuna di queste interazioni è stata riscontrata negli studi clinici. Le miopatie sono state riscontrate nei ratti solo dopo l'esposizione a dosi diverse volte maggiori rispetto alle dosi terapeutiche umane (circa 20 volte i livelli dell'AUC per le statine e dai 500 alle 2000 volte i livelli dell'AUC per i metaboliti attivi).

In una serie di analisi *in vivo* e *in vitro* l'ezetimibe, somministrata da sola o con le statine, non ha mostrato potenziale genotossico. I test sulla cancerogenicità dell'ezetimibe sono stati negativi. La co-somministrazione di ezetimibe e statine non è teratogena nei ratti. Nei conigli in stato di gravidanza sono state riscontrate un piccolo numero di deformazioni scheletriche (torace e vertebre caudali fuse, numero ridotto di vertebre caudali).

Rosuvastatina: Dati preclinici non rivelano un particolare pericolo per l'uomo in base agli studi convenzionali di sicurezza farmacologica e genotossicità e potenziale carcinogenico. Studi specifici per gli effetti sull'hERG non sono stati valutati. Le reazioni avverse non sono state osservate negli studi clinici, ma riscontrate negli studi su animali con livelli di esposizione simili a quelli clinici, come indicato di seguito: in studi di tossicità a dosi ripetute sono state osservate alterazioni epatiche istopatologiche probabilmente dovute all'azione farmacologica della rosuvastatina nel topo, nel ratto e in misura minore con effetti sulla cistifellea nei cani, ma non nelle scimmie. Inoltre, è stata osservata tossicità testicolare nelle scimmie e nei cani con dosaggi più alti. La tossicità riproduttiva è stata evidente nei ratti, con cucciolate di ridotte dimensioni, peso e sopravvivenza della prole, osservata alle dosi tossiche materne, dove esposizioni sistemiche sono state di diverse volte superiori rispetto al livello di esposizione terapeutico.

Ezetimibe: Gli studi sulla tossicità cronica di ezetimibe sugli animali non hanno identificato organi bersaglio per gli effetti tossici. Nei cani trattati con ezetimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/giorno) per 4 settimane la concentrazione del colesterolo nella bile cistica è aumentata di un fattore che varia da 2,5 a 3,5. Tuttavia, in uno studio di un anno in cani a cui sono state somministrate dosi fino a 300 mg/kg/giorno non sono stati osservati aumenti nell'incidenza della colelitiasi o di altri effetti epatobiliari. Non è noto il valore di questi dati negli uomini. Un rischio di litogenesi associato con l'uso terapeutico di ezetimibe non può essere escluso.

L'ezetimibe non ha avuto effetti sulla fertilità nei maschi e nelle femmine dei ratti, né è risultato essere teratogeno nei ratti e nei conigli, né ha avuto effetti sullo sviluppo pre-natale o postnatale. L'ezetimibe supera le barriere della placenta nei ratti in stato di gravidanza e nei conigli a cui si somministrano dosi di 1.000 mg/kg/giorno. La co-somministrazione di ezetimibe con lovastatina è risultata avere effetti embrioletali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Cellulosa Microcristallina Silicizzata (Cellulosa microcristallina (E460) e silice colloidale anidra (E551))
Silice Colloidale Anidra (E551)
Magnesio Stearato (E572)
Povidone (E1201)
Croscarmellosa Sodica (E468)
Cellulosa Microcristallina (E460)
Mannitolo (E421)
S sodioLaurilsolfato (E514)
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione (E463)

Involucro della capsula

Cappuccio: Ossido di Ferro Rosso (E172), Titanio diossido (E171), Ossido di Ferro Giallo (E172), Gelatina
Corpo: Gelatina, Ossido di Ferro Giallo (E172), Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di Validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni da 7, 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 capsule rigide in blister 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

Proterapia Hungary Ltd.
1134 Budapest, Lehel utca 11.
Ungheria

Concessionario per la vendita

Servier Italia S.p.A.
Via Luca Passi, 85
00166 Roma
Italia

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

043496241 - "40MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 7 CAPSULE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
043496153 - "40MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
043496165 - "40MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 28 CAPSULE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
043496177 - "40MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
043496189 - "40MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 56 CAPSULE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
043496191 - "40MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
043496203 - "40MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 84 CAPSULE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
043496215 - "40MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 90 CAPSULE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 marzo 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO