

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROSUMIBE 15 mg/10 mg compresse
ROSUMIBE 30 mg/10 mg compresse
ROSUMIBE 40 mg/10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ROSUMIBE 15 mg/10 mg compresse
Ogni compressa contiene 15.60 mg di rosuvastatina sale di calcio (equivalenti a 15 mg di rosuvastatina) e 10 mg di ezetimibe.

ROSUMIBE 30 mg/10 mg compresse
Ogni compressa contiene 31.20 mg di rosuvastatina sale di calcio (equivalenti a 30 mg di rosuvastatina) e 10 mg di ezetimibe.

ROSUMIBE 40 mg/10 mg compresse
Ogni compressa contiene 41.60 mg di rosuvastatina sale di calcio (equivalenti a 40 mg di rosuvastatina) e 10 mg di ezetimibe.

Eccipienti con effetto noto:

ROSUMIBE 15 mg/10 mg compresse
Ogni compressa contiene 104.74 mg di lattosio monoidrato (equivalenti a 99.5 mg di lattosio).

ROSUMIBE 30 mg/10 mg compresse
Ogni compressa contiene 140.47 mg di lattosio monoidrato (equivalenti a 133.5 mg di lattosio).

ROSUMIBE 40 mg/10 mg compresse
Ogni compressa contiene 164.3 mg di lattosio monoidrato (equivalenti a 156.1 mg di lattosio).

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

ROSUMIBE 15 mg/10 mg compresse: compressa non rivestita, esagonale, biconvessa, di colore da bianco a biancastro con dimensioni di ca. 9 x 8 mm e con "E3" inciso su entrambi i lati.

ROSUMIBE 30 mg/10 mg compresse: compressa non rivestita, biconvessa, di colore da bianco a biancastro, di forma rettangolare, con dimensioni 12 x 6 mm e con "X" incisa su entrambi i lati.

ROSUMIBE 40 mg/10 mg compressa: Compressa non rivestita, ellittica, biconvessa, di colore da bianco a biancastro, con dimensioni di ca. 13 x 6 mm e con inciso "E6" su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia primaria

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

Prevenzione di eventi cardiovascolari

Rosuvastatina/Ezetimibe è indicato per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (vedere paragrafo 5.1) come terapia sostitutiva in pazienti con malattia coronarica (CHD) e storia di sindrome coronarica acuta (ACS), che sono adeguatamente controllati con i singoli principi attivi somministrati contemporaneamente allo stesso dosaggio come in una combinazione a dosaggio fisso, ma come prodotti separati.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Rosuvastatina/Ezetimibe è indicato in pazienti adulti la cui ipercolesterolemia è adeguatamente controllata con preparazioni monocomponenti somministrate separatamente alla stessa dose della combinazione raccomandata.

Il paziente deve seguire una dieta ipolipidica appropriata e deve continuare con questa dieta durante il trattamento con Rosuvastatina/Ezetimibe compresse.

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

Rosuvastatina/Ezetimibe compresse non è adatto per la terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento della dose, se necessario, deve essere effettuato solo con i monocomponenti e dopo aver impostato il dosaggio corretto è possibile il passaggio alla combinazione a dose fissa del dosaggio appropriato. Rosuvastatina/Ezetimibe 15 mg/10 mg e 30 mg/10 mg non è indicato per il trattamento di quei pazienti che richiedono dosaggio di 40 mg di rosuvastatina.

Rosuvastatina/Ezetimibe compresse deve essere preso almeno 2 ore prima o almeno 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante di acidi biliari.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Rosuvastatina/Ezetimibe nei soggetti di età inferiore di 18 anni non è stata ancora stabilita. I dati al momento disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Uso negli anziani

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

Dosaggio nei pazienti con insufficienza renale

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

La dose iniziale raccomandata di rosuvastatina è 5 mg nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina <60 ml/min). La combinazione a dose fissa non è adatta per la terapia iniziale. Per iniziare il trattamento o per modificare la dose devono essere utilizzate preparazioni monocomponenti.

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

Dosaggio in pazienti con compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve (punteggio Child Pugh da 5 a 6). Il trattamento con Rosuvastatina/Ezetimibe 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). Rosuvastatina/Ezetimibe è controindicato nei pazienti con malattia epatica attiva (vedere paragrafo 4.3).

Etnia

Un' aumentata esposizione sistemica è stata osservata nei soggetti asiatici (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). La dose iniziale raccomandata è rosuvastatina 5 mg per i pazienti di origine asiatica. La combinazione a dose fissa non è adatta per la terapia iniziale. Per iniziare il trattamento o per modificare la dose devono essere utilizzate preparazioni monocomponenti.

Polimorfismo genetico

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

Dosaggio nei pazienti con fattori che predispongono alla miopatia

La dose iniziale raccomandata in pazienti con fattori che predispongono alla miopatia è di 5 mg di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4). La dose da 40 mg di rosuvastatina è controindicata in alcuni di questi pazienti (vedere paragrafo 4.3). La combinazione a dosaggio fisso non è adatta per una terapia iniziale. I preparati monocomponenti devono essere utilizzati per iniziare il trattamento o per modificare la dose.

Terapia concomitante

La rosuvastatina è un substrato per varie proteine di trasporto (per esempio OATP1B1 e BCRP). Il rischio di miopatia (inclusa la rhabdomiolisi) aumenta quando Rosuvastatina/Ezetimibe è somministrato in concomitanza con alcuni medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di rosuvastatina a causa dell'interazione con le proteine trasportatrici (per esempio la ciclosporina e certi inibitori proteici, incluso le combinazioni di ritonavir con atazanavir, lopinavir e/o tipranavir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Ove è possibile, devono essere considerate terapie alternative, e, se necessario, interruzioni temporanee della terapia con ROSUMIBE. Nelle situazioni in cui la co-somministrazione di questi medicinali con ROSUMIBE sia inevitabile, devono essere attentamente considerati i benefici e i rischi di questo trattamento concomitante e l'aggiustamento delle dosi di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

Per uso orale.

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

4.3 Controindicazioni

- in pazienti con ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- durante la gravidanza, l'allattamento e nelle donne in età fertile che non utilizzano misure contraccettive adeguate (vedere paragrafo 4.6).
- in pazienti con malattia epatica in fase attiva, inclusi inspiegabili e persistenti aumenti delle transaminasi sieriche e qualsiasi aumento delle transaminasi sieriche oltre tre volte il limite superiore di normalità (ULN).
- in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).
- in pazienti con miopatia (vedere paragrafo 4.4).
- in pazienti che ricevono una combinazione concomitante di sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafo 4.5)
- in pazienti che assumono contemporaneamente ciclosporina (vedere paragrafo 4.5).

La dose da 40 mg/10 mg è controindicata nei pazienti con fattori predisponenti alla miopatia/rhabdomiolisi. Tali fattori includono:

- compromissione renale moderata (clearance della creatinina < 60 ml/min).
- Ipotiroidismo.
- Storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari.
- Anamnesi precedente di tossicità muscolare con un altro inibitore della HMG-CoA reduttasi o fibrati.
- Abuso di alcool.
- Situazioni in cui può verificarsi 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 di impiego

Reazioni avverse cutanee gravi

Con rosuvastatina sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che potrebbero essere pericolose per la vita o fatali. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segnali e dei sintomi di reazioni cutanee gravi ed essere attentamente monitorati. Se compaiono segnali e sintomi indicativi di questa reazione, ROSUMIBE 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 ROSUMIBE, il trattamento con rosuvastatina in questo paziente non deve mai essere ripreso.

Effetti a carico della muscolatura scheletrica

Effetti sul muscolo scheletrico, ad es. mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiolisi sono state riportati in pazienti trattati con rosuvastatina con tutte le dosi e in particolare con dosi > 20 mg. Come con altri inibitori della HMGCoA reduttasi, il tasso di segnalazione di rabdomiolisi associata a rosuvastatina nell'uso postmarketing è più elevato con la dose di 40 mg.

Nell'esperienza post-marketing con ezetimibe sono stati segnalati casi di miopatia e rabdomiolisi. Tuttavia, è stata segnalata rabdomiolisi molto raramente con ezetimibe in monoterapia e molto raramente con l'aggiunta di ezetimibe ad altri agenti noti per essere associati ad un aumento del rischio di rabdomiolisi.

Se si sospetta una miopatia sulla base di sintomi muscolari o è confermata dai livelli di creatina fosfochinasi (CPK), ROSUMIBE e uno qualsiasi di questi altri agenti che il paziente sta assumendo in concomitanza devono essere immediatamente interrotti. Tutti i pazienti che iniziano la terapia con ROSUMIBE devono essere informati del rischio di miopatia e istruiti a segnalare tempestivamente qualsiasi dolore, indolenzimento o debolezza muscolare inspiegabile (vedere paragrafo 4.8).

Dosaggio della creatinichinasi

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

Prima del trattamento

È necessario prestare cautela nei pazienti con fattori predisponenti alla miopatia/rabdomiolisi. Questi fattori includono:

- danno renale;
- ipotiroidismo;
- storia personale o familiare di disordini muscolari ereditari;
- precedente storia di tossicità muscolare con un altro inibitore di HMG-CoA reduttasi o fibrati;
- abuso di alcol;
- età superiore ai 70 anni;
- situazioni in cui potrebbe verificarsi un aumento nei livelli del plasma (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.2);
- uso concomitante di fibrati.

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

Durante il trattamento

Ai pazienti deve essere chiesto di segnalare immediatamente dolori muscolari, debolezza o crampi inspiegabili,

soprattutto se associati a malessere o febbre. In questi pazienti devono essere misurati i livelli di CK. La terapia deve essere interrotta se i livelli di CK sono marcatamente elevati ($> 5 \times \text{ULN}$) o se i sintomi muscolari sono gravi e causano disagio quotidiano (anche se i livelli di CK sono $\leq 5 \times \text{ULN}$). Se i sintomi si risolvono e i livelli di CK ritornano normali, si deve prendere in considerazione la reintroduzione di rosuvastatina o di un inibitore alternativo della HMG-CoA riduttasi alla dose più bassa con un attento monitoraggio del paziente. Il monitoraggio di routine dei livelli di CK nei pazienti asintomatici non è giustificato.

Sono stati segnalati casi molto rari di miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con statine, inclusa rosuvastatina. L'IMNM è clinicamente caratterizzato da debolezza muscolare prossimale ed elevata creatininchinasi sierica, che persistono nonostante l'interruzione del trattamento con statine. In alcuni casi è stato riportato che le statine inducono *de novo* o aggravano la miastenia grave o la miastenia oculare preesistente (vedere paragrafo 4.8). ROSUMIBE deve essere interrotto in caso di aggravamento dei sintomi. Sono state segnalate recidive quando è stata (ri)somministrata la stessa statina o una diversa statina.

Negli studi clinici non è stato evidenziato un aumento degli effetti sui muscoli scheletrici nel piccolo numero di pazienti trattati con rosuvastatina e terapia concomitante. Tuttavia, è stato osservato un aumento dell'incidenza di miosite e miopatia in pazienti che assumevano altri inibitori della HMG-CoA reduttasi insieme a derivati dell'acido fibrinico inclusi gemfibrozil, ciclosporina, acido nicotinico, antifungini azolici, inibitori della proteasi e antibiotici macrolidi. Gemfibrozil aumenta il rischio di miopatia quando somministrato in concomitanza con alcuni inibitori della HMG-CoA reduttasi. Pertanto, la combinazione di rosuvastatina e gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio di ulteriori alterazioni dei livelli lipidici derivanti dall'uso combinato di rosuvastatina con fibrati o niacina deve essere attentamente valutato rispetto ai potenziali rischi di tali combinazioni. La dose da 40 mg di rosuvastatina è controindicata in caso di uso concomitante di fibrati (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

ROSUMIBE non deve essere co-somministrato con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso di acido fusidico sistemico è considerato essenziale, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati segnalati casi di rhabdmiolisi (inclusi alcuni decessi) in pazienti trattati con acido fusidico e statine in associazione (vedere paragrafo 4.5). Si consigliano i pazienti di rivolgersi immediatamente al medico se manifestano sintomi di debolezza muscolare, dolore o indolenzimento. La terapia con statine può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali, quando è necessario acido fusidico sistemico prolungato, ad es. per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di una co-somministrazione di ROSUMIBE e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretto controllo medico.

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

Effetti a carico del fegato

Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, ROSUMIBE deve essere usato con cautela nei pazienti che consumano quantità eccessive di alcol e/o hanno una storia di malattia epatica.

Negli studi controllati di co-somministrazione in pazienti trattati con ezetimibe e statine, sono stati osservati aumenti consecutivi delle transaminasi ($\geq 3 \times \text{ULN}$).

Si raccomanda di effettuare test di funzionalità epatica prima e 3 mesi dopo l'inizio del trattamento. La rosuvastatina deve essere interrotta o la dose ridotta se il livello delle transaminasi sieriche è superiore a 3 volte l'ULN. Il tasso di segnalazione di eventi epatici gravi (consistenti principalmente in aumento delle transaminasi epatiche) nell'uso post-marketing è più elevato con la dose di 40 mg.

Nei pazienti con ipercolesterolemia secondaria causata da ipotiroidismo o sindrome nefrosica, la malattia di base deve essere trattata prima di iniziare la terapia con rosuvastatina.

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

Effetti a carico del rene

Proteinuria, rilevata mediante dipstick test e per lo più di origine tubulare, è stata osservata in pazienti trattati con

dosi più elevate di rosuvastatina, in particolare 40 mg, dove nella maggior parte dei casi è stata transitoria o intermittente. Non è stato dimostrato che la proteinuria sia predittiva di malattia renale acuta o progressiva (vedere paragrafo 4.8). Il tasso di segnalazione di eventi renali gravi nell'uso post-marketing è più elevato con la dose di 40 mg. Durante il follow-up di routine dei pazienti trattati con una dose di 40 mg deve essere presa in considerazione una valutazione della funzionalità renale.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine come classe aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di futuro diabete, possono produrre un livello di iperglicemia per cui è appropriata la cura formale del diabete. Questo rischio, tuttavia, è controbilanciato dalla riduzione del rischio vascolare con le statine e pertanto non dovrebbe essere un motivo per interrompere il trattamento con statine. I pazienti a rischio (glucosio a digiuno 5,6 – 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m² trigliceridi elevati, ipertensione) devono essere monitorati sia clinicamente che biochimicamente secondo le linee guida nazionali.

Nello studio JUPITER, la frequenza complessiva riportata di diabete mellito è stata del 2,8% nel gruppo rosuvastatina e del 2,3% nel gruppo placebo, soprattutto in pazienti con glucosio a digiuno compreso tra 5,6 e 6,9 mmol/l.

Malattia polmonare interstiziale

Con alcune statine sono stati segnalati casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Gli effetti possono includere 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 statine deve essere interrotta.

Inibitori della proteasi

È stato osservato un aumento dell'esposizione sistemica alla rosuvastatina in soggetti trattati con rosuvastatina in concomitanza con vari inibitori della proteasi in combinazione con ritonavir. Si deve prendere in considerazione sia il beneficio ipolipemizzante derivante dall'uso di ROSUMIBE nei pazienti HIV che ricevono inibitori della proteasi, sia il potenziale aumento delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina quando si iniziano e si aumentano le dosi di rosuvastatina in pazienti trattati con inibitori della proteasi. L'uso concomitante con alcuni inibitori della proteasi non è raccomandato a meno che la dose di rosuvastatina non venga aggiustata (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Fibrati

La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe somministrato con fibrati non sono state stabilite (vedere sopra e paragrafi 4.3 e 4.5).

Se si sospetta colelitiasi in un paziente che assume ROSUMIBE e fenofibrato, sono indicati esami della cistifellea e questa terapia deve essere interrotta (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Anticoagulanti

Se ROSUMIBE viene aggiunto al warfarin, a un altro anticoagulante cumarinico o al fluindione, il Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.5).

Ciclosporina

Vedere le sezioni 4.3 e 4.5.

Etnia

Gli studi di farmacocinetica di rosuvastatina dimostrano un aumento dell'esposizione nei soggetti asiatici confrontati con i caucasici (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Popolazione Pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di rosuvastatina+ezetimibe compresse nei soggetti al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite, perciò il suo uso non è raccomandato in questo gruppo di pazienti.

ROSUMIBE contiene lattosio monoidrato e sodio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Combinazioni controindicate

Ciclosporina

La somministrazione concomitante di ROSUMIBE e ciclosporina è controindicata a causa della rosuvastatina (vedere paragrafo 4.3). Durante il trattamento concomitante con rosuvastatina e ciclosporina, i valori dell'AUC della rosuvastatina sono stati in media 7 volte più alti di quelli osservati nei volontari sani (vedere Tabella 1). La somministrazione concomitante non ha influenzato le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina.

In uno studio su otto pazienti post-trapianto renale con clearance della creatinina > 50 ml/min trattati con una dose stabile di ciclosporina, una dose singola di 10 mg di ezetimibe ha determinato un aumento di 3,4 volte (intervallo 2,3 – 7,9 volte) della l'AUC media per l'ezetimibe totale rispetto ad una popolazione sana di controllo, trattata con ezetimibe da solo, da un altro studio (n = 17). In uno studio diverso, un paziente sottoposto a trapianto renale con grave insufficienza renale che stava ricevendo ciclosporina e molteplici altri farmaci, ha dimostrato un'esposizione 12 volte maggiore all'ezetimibe totale rispetto ai controlli concomitanti che ricevevano ezetimibe da solo. In uno studio crossover a 2 periodi condotto su 12 soggetti sani, la somministrazione giornaliera di 20 mg di ezetimibe per 8 giorni con una dose singola da 100 mg di ciclosporina al giorno 7 ha determinato un aumento medio del 15% dell'AUC della ciclosporina (intervallo di diminuzione del 10% a 51 aumento percentuale) rispetto ad una dose singola da 100 mg di ciclosporina da sola. Non è stato condotto uno studio controllato sull'effetto della co-somministrazione 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 in caso di uso concomitante di un fibrato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Combinazioni non raccomandate

Gemfibrozil e altri prodotti ipolipemizzanti

Nei pazienti che ricevono fenofibrato ed ezetimibe, i medici devono essere consapevoli del possibile rischio di coleditiasi e di malattie della colecisti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se si sospetta coleditiasi in un paziente che riceve ezetimibe e fenofibrato, sono indicati esami della colecisti e questa terapia deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione concomitante di fenofibrato o gemfibrozil ha aumentato modestamente le concentrazioni totali di ezetimibe (rispettivamente di circa 1,5 e 1,7 volte).

La co-somministrazione di ezetimibe con altri fibrati non è stata studiata. I fibrati possono aumentare l'escrezione di colesterolo nella bile, portando alla coleditiasi. Negli studi sugli animali, l'ezetimibe ha talvolta aumentato il colesterolo nella bile della colecisti, ma non in tutte le specie (vedere paragrafo 5.3). Non può essere escluso un rischio litogenico associato all'uso terapeutico di ezetimibe.

L'uso concomitante di rosuvastatina e gemfibrozil ha comportato un aumento di 2 volte della C_{max} e dell'AUC della rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4).

Sulla base dei dati provenienti da studi di interazione specifici non si prevede alcuna interazione farmacocinetica rilevante con il fenofibrato, tuttavia può verificarsi un'interazione farmacodinamica. Gemfibrozil, fenofibrato, altri fibrati e dosi ipolipemizzanti (> o uguali a 1 g/die) di niacina (acido nicotinico) aumentano il rischio di miopatia se somministrati in concomitanza con inibitori della HMG-CoA reduttasi, probabilmente perché possono produrre miopatia se somministrati da soli.

Inibitori della proteasi

Sebbene l'esatto meccanismo di interazione sia sconosciuto, l'uso concomitante di inibitori della proteasi può aumentare fortemente l'esposizione alla rosuvastatina (vedere Tabella 1). In uno studio di farmacocinetica, la co-somministrazione di 10 mg di rosuvastatina e di un prodotto di associazione di 2 inibitori della proteasi (300 mg di atazanavir/100 mg di ritonavir) in volontari sani è stato associato ad un aumento rispettivamente di circa

3 e 7 volte dell'AUC e della C_{max} della rosuvastatina. L'uso concomitante di rosuvastatina e di alcune associazioni di inibitori della proteasi può essere preso in considerazione dopo un'attenta considerazione degli aggiustamenti della dose di rosuvastatina basati sull'aumento atteso dell'esposizione a rosuvastatina (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5 Tabella 1).

Inibitori della proteina di trasporto

La rosuvastatina è un substrato per alcune proteine di trasporto incluso il trasportatore dell'uptake epatico OATP1B1 e il trasportatore dell'efflusso BCRP. La somministrazione concomitante di rosuvastatina compresse con medicinali che sono inibitori di queste proteine trasportatrici può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina e un aumentato rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2, 4.4, e Tabella 1 al 4.5).

Acido fusidico

Non sono stati condotti studi di interazione con rosuvastatina e acido fusidico. Il rischio di miopatia inclusa la rhabdmiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico e statine. Il meccanismo di questa interazione (se sia farmacodinamico o farmacocinetico, o entrambi) è ancora sconosciuto. Sono stati segnalati casi di rhabdmiolisi (inclusi alcuni decessi) in pazienti trattati con questa combinazione. Se è necessario il trattamento con acido fusidico sistemico, il trattamento con rosuvastatina deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Vedi anche la sezione 4.4.

Altre interazioni

Enzimi del citocromo P450

I risultati da studi *in vitro* e *in vivo* dimostrano che la rosuvastatina non è né un inibitore né un induttore degli isoenzimi del citocromo P450. Inoltre, la rosuvastatina non è un buon substrato di questi isoenzimi. Pertanto, non sono attese interazioni tra farmaci derivanti dal metabolismo mediato dal citocromo P450. Non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti tra rosuvastatina e fluconazolo (un inibitore di CYP2C9 e CYP3A4) o ketoconazolo (un inibitore di CYP2A6 e CYP3A4).

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

Antiacidi

La somministrazione concomitante di antiacidi ha ridotto la velocità di assorbimento di ezetimibe, ma non ha avuto alcun effetto sulla biodisponibilità di ezetimibe. Questa diminuzione del tasso di assorbimento non è considerata clinicamente significativa. La somministrazione simultanea di rosuvastatina con una sospensione di antiacidi contenente idrossido di alluminio e magnesio ha determinato una diminuzione della concentrazione plasmatica di rosuvastatina di circa il 50%. Questo effetto è stato mitigato quando l'antiacido è stato somministrato 2 ore dopo la rosuvastatina. La rilevanza clinica di questa interazione non è stata studiata.

Colestiramina

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

Anticoagulanti, antagonisti della vitamina K

La somministrazione concomitante di ezetimibe (10 mg una volta al giorno) non ha avuto effetti significativi sulla biodisponibilità del warfarin e sul tempo di protrombina in uno studio condotto su 12 maschi adulti sani. Tuttavia, vi sono state segnalazioni post-marketing di aumento dell'INR in pazienti che avevano aggiunto ezetimibe a warfarin o fluindione. Se ROSUMIBE viene aggiunto al warfarin, a un altro anticoagulante cumarinico o al fluindione, l'INR deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.4).

Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o l'aumento della dose di rosuvastatina in pazienti trattati contemporaneamente con antagonisti della vitamina K (ad esempio warfarin o un altro anticoagulante cumarinico) può comportare un aumento dell'INR. La sospensione o la riduzione della dose di rosuvastatina può comportare una diminuzione dell'INR. In tali situazioni è auspicabile un monitoraggio appropriato dell'INR.

Ticagrelor

Ticagrelor potrebbe influenzare l'escrezione renale di rosuvastatina, aumentando il rischio di accumulo di rosuvastatina. Sebbene l'esatto meccanismo non sia noto, in alcuni casi, l'uso concomitante di ticagrelor e rosuvastatina ha portato ad una diminuzione della funzionalità renale, ad un aumento dei livelli di CPK e a rhabdomiolisi.

Eritromicina

L'uso concomitante di rosuvastatina e di eritromicina ha causato una diminuzione dell' AUC_{0-t} del 20% e una diminuzione della C_{max} del 30% di rosuvastatina. Tale interazione sembra essere causata dall'aumento della motilità intestinale provocata dall'eritromicina.

Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva

L'uso concomitante di rosuvastatina e di contraccettivi orali ha causato un aumento dell'AUC di etinil-estradolo e di norgestrel rispettivamente del 26% e 34%. Tale aumento dei livelli plasmatici deve essere tenuto in considerazione nella scelta delle dosi di contraccettivo orale. Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti che assumono contemporaneamente rosuvastatina e farmaci per la terapia ormonale sostitutiva e pertanto un effetto simile non può essere escluso. Tuttavia, negli studi clinici tale combinazione è stata ampiamente usata nelle donne ed è risultata ben tollerata.

In studi clinici di interazione, l'ezetimibe non ha prodotto effetti sulla farmacocinetica dei contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel).

Statine

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando ezetimibe è stato co-somministrato con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

Altri farmaci

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

Ezetimibe/rosuvastatina

L'uso concomitante di 10 mg di rosuvastatina e 10 mg di ezetimibe ha determinato un aumento di 1,2 volte dell'AUC di rosuvastatina nei soggetti ipercolesterolemici (Tabella 1). Non si può escludere un'interazione farmacodinamica, in termini di effetti avversi, tra rosuvastatina ed ezetimibe (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni che richiedono aggiustamenti della dose di rosuvastatina (vedere anche Tabella 1)

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

Se si osserva che un medicinale aumenta l'AUC di rosuvastatina meno di 2 volte, la dose iniziale non deve essere diminuita, ma si deve fare attenzione se si aumenta la dose di rosuvastatina sopra 20 mg.

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

Aumento dell'AUC di rosuvastatina pari o superiore a 2 volte
--

Regime di dosaggio del farmaco interagente	Regime di dosaggio di rosuvastatina	Modifica nell'AUC* di Rosuvastatina
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) una volta al giorno per 15 giorni	10 mg dose singola	7.4-volte ↑
Ciclosporina da 75 mg a 200 mg BID, 6 mesi	10 mg OD, 10 giorni	7.1 - volte ↑
Darolutamide 600 mg BID, 5 giorni	5 mg, dose singola	5.2-volte ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 giorni	5 mg, dose singola	3.8-volte ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 giorni	10 mg, dose singola	3.1 - volte
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, dose singola	2.7-volte ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 giorni	5 mg, dose singola	2.6-volte ↑
Teriflunomide	Non disponibile	2.5-volte ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 giorni	10 mg, dose singola	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 ↑
Capmatinib 400mg BID	10 mg, dose singola	2.1 - volte ↑
Clopidogrel 300 mg di carico, seguito da 75 mg a 24 ore	20 mg, dose singola	2 - volte ↑
Fostamatnib 100 mg due volte al giorno	20 mg, dose singola	2.0-volte ↑
Aumento dell'AUC di rosuvastatina inferiore a 2 volte		
Regime di dosaggio del farmaco interagente	Regime di dosaggio di rosuvastatina	Modifica nell'AUC* di Rosuvastatina
Febuxostat 120mg OD	10 mg, single dose	1.9-fold ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	80 mg, dose singola	1.9 - volte ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 giorni	10 mg, dose singola	1.6 - volte ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 giorni	10 mg OD, 7 giorni	1.5 - volte ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 giorni	10 mg, dose singola	1.4- volte ↑
Dronedarone 400 mg BID	Non disponibile	1.4- volte ↑
Itraconazolo 200 mg OD, 5 giorni	10 mg, dose singola	1.4- volte ↑**
Ezetimibe 10 mg OD, 14 giorni	10 mg, OD, 14 giorni	1.2-volte ↑**
Diminuzione dell'AUC della rosuvastatina		
Regime di dosaggio del farmaco interagente	Regime di dosaggio di rosuvastatina	Modifica nell'AUC* di Rosuvastatina
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	80 mg, dose singola	20% ↓
Baicalina 50 mg TID, 14 giorni	20 mg, dose singola	47% ↓
<p>* I dati forniti come cambiamento x-volte rappresentano un semplice rapporto tra co-somministrazione e somministrazione di rosuvastatina da sola. I dati forniti come variazione % rappresentano la % di differenza rispetto alla sola rosuvastatina. L'aumento è indicato come "↑", nessuna variazione come "↔", la diminuzione con "↓".</p> <p>** Diversi studi di interazione sono stati effettuati a differenti dosaggi di rosuvastatina, la tabella mostra il rapporto più significativo AUC= area sotto la curva; OD = una volta al giorno; BID = due volte al giorno; TID = tre volte al giorno; QID = quattro volte al giorno</p>		

I seguenti prodotti medicinali/combinazioni non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sul rapporto AUC di rosuvastatina in co-somministrazione:
Aleglitazar 0,3 mg somministrazione per 7 giorni; fenofibrato 67 mg 7 giorni dose TID; fluconazolo 200 mg 11 giorni di dosaggio OD; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 giorni somministrazione BID; ketoconazolo 200 mg 7 giorni somministrazione BID; rifampicina 450 mg 7 giorni OD; silimarina 140 mg 5 giorni TID.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

ROSUMIBE è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono adottare idonee misure contraccettive.

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di ezetimibe durante la gravidanza. Gli studi sugli animali sull'uso di ezetimibe in monoterapia non hanno mostrato evidenza di effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrio-fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Poiché il colesterolo e altri prodotti della biosintesi del colesterolo sono essenziali per lo sviluppo del feto, il potenziale rischio derivante dall'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi supera il vantaggio del trattamento durante la gravidanza. Gli studi sugli animali forniscono prove limitate di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Se una paziente inizia una gravidanza durante l'uso di ROSUMIBE, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

Allattamento

Studi sui ratti hanno dimostrato che l'ezetimibe viene secreto nel latte materno. Non è noto se l'ezetimibe venga secreto nel latte materno umano.

La rosuvastatina viene escreta nel latte dei ratti. Non ci sono dati riguardo all'escrezione nel latte nell'uomo (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono disponibili dati provenienti da studi clinici sugli effetti di ezetimibe o rosuvastatina sulla fertilità umana. Ezetimibe non ha avuto effetti sulla fertilità dei ratti maschi o femmine, la rosuvastatina a dosi più elevate ha mostrato tossicità testicolare nelle scimmie e nei cani (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Tuttavia, quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, si deve tenere in considerazione che sono stati segnalati capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco precedentemente riportate con 1 dei singoli componenti (ezetimibe o rosuvastatina) possono essere potenziali effetti indesiderati con ROSUMIBE.

Negli studi clinici della durata massima di 112 settimane, ezetimibe 10 mg al giorno è stato somministrato da solo a 2.396 pazienti, con una statina a 11.308 pazienti o con fenofibrato a 185 pazienti.

Le reazioni avverse sono state generalmente lievi e transitorie. L'incidenza complessiva degli effetti collaterali è stata simile tra ezetimibe e placebo. Allo stesso modo, il tasso di interruzione dovuto a esperienze avverse è stato paragonabile tra ezetimibe e placebo.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate nei pazienti trattati con ezetimibe (n = 2.396) e con un'incidenza maggiore rispetto al placebo (n = 1.159) o nei pazienti trattati con ezetimibe co-somministrato con una statina (n = 11.308) e con un'incidenza maggiore rispetto alla statina somministrata da sola (n = 9.361).

Le reazioni avverse post-marketing derivano da segnalazioni contenenti ezetimibe somministrato da solo o con una statina. Le reazioni avverse osservate negli studi clinici con ezetimibe (in monoterapia o in co-somministrazione con una statina) o con ezetimibe riportati nell'uso post-marketing somministrato da solo o con una statina sono elencate nella tabella seguente. Queste reazioni sono presentate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza.

Gli eventi avversi osservati con rosuvastatina sono generalmente lievi e transitori. Negli studi clinici controllati, meno del 4% dei pazienti trattati con rosuvastatina hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi.

Secondo i dati disponibili, negli studi clinici 1.200 pazienti hanno assunto la combinazione rosuvastatina ed ezetimibe. Come riportato nella letteratura pubblicata, gli eventi avversi comuni più frequenti legati al trattamento combinato rosuvastatina + ezetimibe nei pazienti ipercolesterolemici sono aumento delle transaminasi epatiche, problemi gastrointestinali e dolore muscolare.

Questi sono gli effetti indesiderati noti dei principi attivi. Tuttavia, non si può escludere un'interazione farmacodinamica, in termini di effetti avversi, tra rosuvastatina ed ezetimibe (vedere paragrafo 5.2).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse sono classificate secondo la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Frequenza	Effetto indesiderato
Disordini del sistema emolinfopoietico	rara	trombocitopenia ²
	non nota	trombocitopenia ⁵
Disordini del sistema immunitario	rara	reazioni di ipersensibilità incluso angioedema ²
	non nota	ipersensibilità (inclusi rash, orticaria, anafilassi e angioedema) ⁵
Disturbi endocrini	comune	diabete mellito ^{1,2}
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	non comune	diminuzione dell'appetito ³
Disturbi psichiatrici	non nota	depressione ^{2,5}
Disordini del sistema nervoso	comune	mal di testa ^{2,4} , capogiri ²
	non comune	parestesia ⁴
	molto rara	polineuropatia ² , perdita di memoria ²
	non nota	neuropatia periferica ² , disturbi del sonno (inclusi insonnia e incubi) ² , miastenia grave, capogiri ⁵ , parestesia ⁵
Disturbi dell'occhio	non nota	miastenia oculare
Disturbi vascolari	non comune	vampate di calore ³ , ipertensione ³
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	non comune	tosse ³
	non nota	tosse ² , dispnea ^{2,5}
Disordini gastrointestinali	comune	constipazione ² , nausea ² , dolore addominale ^{2,3} , diarrea ³ , flatulenza ³
	non comune	dispepsia ³ , malattia da reflusso gastroesofageo ³ , nausea ³ , bocca secca ⁴ , gastrite ⁴
	rara	pancreatite ²
	non nota	diarrea ² , pancreatite ⁵ , constipazione ⁵
Patologie epatobiliari	rara	aumento delle transaminasi epatiche ²
	molto rara	ittero ² , epatite ²
	non nota	epatite ⁵ , colelitiasi ⁵ , colecistite ⁵
Patologie della pelle e del tessuto	non comune	prurito ^{2,4} , Eruzione cutanea ^{2,4} , orticaria ^{2,4}

sottocutaneo	non nota	Sindrome di Stevens-Johnson ² , eritema multiforme ⁵ , reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	comune	mialgia ^{2,4}
	non comune	artralgia ³ , spasmi muscolari ³ , dolore al collo ³ , mal di schiena ⁴ , debolezza muscolare ⁴ , dolore alle estremità ⁴
	rara	miopatia (inclusa miosite) ² , rabdomiolisi ² sindrome simile al lupus, rottura muscolare
	molto rara	artralgia ²
	non nota	miopatia necrotizzante immunomediata ² , disturbi tendinei (talvolta complicati da rottura ²), mialgia ⁵ , miopatia/rabdomiolisi ⁵ (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie	molto rara	ematuria ²
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	molto rara	ginecomastia ²
Investigazioni	comune	aumento delle ALT e/o AST ⁴
	non comune	aumento delle ALT e/o AST ³ , aumento della CPK nel sangue ³ , aumento della gamma-glutamilttransferasi ³ , test di funzionalità epatica anormale ³
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	comune	astenia ² , fatica ³
	non comune	dolore toracico ³ , dolore ³ , astenia ⁴ , edema periferico ⁴
	non nota	edema ² , astenia ⁵

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

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

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

⁴ Ezetimibe co-somministrata con una statina. Reazioni avverse osservate in pazienti con ezetimibe cosomministrata con una statina (N=11308) e con un'incidenza maggiore della statina somministrata da sola (N=9361).

⁵ Reazioni avverse addizionali dell'ezetimibe, riportate nell'esperienza post-marketing (con o senza statine).

Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'incidenza delle reazioni avverse al farmaco tende a essere dose-dipendente.

Effetti renali

In pazienti trattati con rosuvastatina è stata osservata proteinuria, rilevata mediante test con stick reattivo e per lo più di origine tubulare. Variazioni delle proteine urinarie da nessuna o tracce a ++ o più sono state osservate in < 1% dei pazienti in qualche momento durante il trattamento con 10 e 20 mg e in circa il 3% dei pazienti trattati con 40 mg. Con la dose da 20 mg è stato osservato un lieve aumento dello spostamento (da nessuno o traccia a +). Nella maggior parte dei casi, la proteinuria diminuisce o scompare spontaneamente continuando la terapia. La revisione dei dati provenienti dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing fino ad oggi non ha identificato un'associazione causale tra proteinuria e malattia renale acuta o progressiva.

Ematuria è stata osservata in pazienti trattati con rosuvastatina e i dati degli studi clinici mostrano che l'incidenza è bassa.

Effetti sul muscolo scheletrico

Effetti sul muscolo scheletrico, ad es. mialgia, miopatia (inclusa miosite) e, raramente, rabdomiolisi con e senza insufficienza renale acuta sono state segnalate in pazienti trattati con rosuvastatina con tutte le dosi e in particolare con dosi > 20 mg.

È stato osservato un aumento dose-correlato dei livelli di CK nei pazienti che assumevano rosuvastatina; la maggior parte dei casi era lieve, asintomatica e transitoria. Se i livelli di CK sono elevati (> 5× ULN), il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

Effetti sul fegato

Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, in un piccolo numero di pazienti trattati con rosuvastatina è stato osservato un aumento dose-correlato delle transaminasi; la maggior parte dei casi era lieve, asintomatica e transitoria.

La percentuale di segnalazioni di rabdomiolisi, eventi renali gravi ed eventi epatici gravi (consistenti principalmente in aumento delle transaminasi epatiche) è più elevata con la dose di 40 mg.

Con alcune statine sono stati segnalati i seguenti eventi avversi:

- Disfunzione sessuale.
- Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, soprattutto con terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).

Valori di laboratorio

Negli studi clinici controllati in monoterapia, l'incidenza di aumenti clinicamente importanti delle transaminasi sieriche (ALT e/o AST $\geq 3 \times$ ULN, consecutivi) è stata simile tra ezetimibe (0,5%) e placebo (0,3%). Negli studi di co-somministrazione, l'incidenza è stata dell'1,3% per i pazienti trattati con ezetimibe in co-somministrazione con una statina e dello 0,4% per i pazienti trattati con una sola statina. Questi aumenti sono stati generalmente asintomatici, non associati a colestasi e sono tornati ai valori basali dopo l'interruzione della terapia o con la prosecuzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici, CPK > 10× ULN è stato riportato per 4 pazienti su 1.674 (0,2%) a cui è stato somministrato ezetimibe da solo rispetto a 1 paziente su 786 (0,1%) a cui è stato somministrato placebo e per 1 paziente su 917 (0,1%) a cui è stato somministrato ezetimibe insieme a una statina rispetto a 4 pazienti su 929 (0,4%) a cui è stata somministrata una statina da sola. Non è stato osservato un eccesso di miopatia o rabdomiolisi associata a ezetimibe rispetto al gruppo di controllo (placebo o statina da sola) (vedere paragrafo 4.4).

Ezetimibe co-somministrato con fenofibrato

Patologie gastrointestinali: dolore addominale (comune)

In uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su pazienti con iperlipidemia mista, 625 pazienti sono stati trattati fino a 12 settimane e 576 pazienti fino a 1 anno. In questo studio, 172 pazienti trattati con ezetimibe e fenofibrato hanno completato 12 settimane di terapia, e 230 pazienti trattati con ezetimibe e fenofibrato (inclusi 109 che hanno ricevuto ezetimibe da solo per le prime 12 settimane) hanno completato 1 anno di terapia. Questo studio non è stato progettato per confrontare i gruppi di trattamento per eventi poco frequenti. I tassi di incidenza (IC al 95%) per aumenti clinicamente importanti (> 3 X ULN, consecutivi) delle transaminasi sieriche sono stati rispettivamente del 4,5% (1.9, 8.8) e del 2,7% (1.2, 5.4) per fenofibrato in monoterapia e ezetimibe co-somministrato con fenofibrato, aggiustato per l'esposizione al trattamento. I tassi di incidenza corrispondenti per la colecistectomia sono stati 0,6% (0.0, 3.1) e 1,7% (0.6, 4.0) rispettivamente per fenofibrato in monoterapia e per Ezetimibe co-somministrato con fenofibrato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Popolazione Pediatrica

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

Rosuvastatina

Aumenti della creatina chinasi > 10xULN e sintomi muscolari dopo l'esercizio o una maggiore attività fisica sono stati osservati più frequentemente in uno studio clinico di 52 settimane di bambini e adolescenti rispetto agli adulti.

Per altri versi, il profilo di sicurezza della rosuvastatina è risultata simile nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti.

Ezetimibe

In uno studio effettuato in pazienti pediatriche (da 6 a 10 anni di età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote o non familiare (n = 138), aumenti dei valori delle ALT e/o AST (≥ 3 X LSN, consecutivi) sono stati osservati nell'1,1% (1 paziente) dei pazienti del gruppo ezetimibe rispetto allo 0% dei pazienti del gruppo placebo. Non ci sono stati aumenti dei valori di CPK (≥ 10 X LSN). Non sono stati riportati casi di miopatia.

In uno studio separato effettuato in pazienti adolescenti (da 10 a 17 anni di età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (n = 248), aumenti dei valori delle ALT e/o AST (≥ 3 X LSN, consecutivi) sono stati osservati nel 3% dei pazienti (4 pazienti) del gruppo ezetimibe/simvastatina rispetto al 2% dei pazienti (2 pazienti) del gruppo simvastatina in monoterapia; le percentuali relative agli aumenti dei valori di CPK (≥ 10 X LSN) sono state rispettivamente del 2% (2 pazienti) e dello 0%. Non sono stati riportati casi di miopatia. Questi studi non sono adatti per confrontare reazioni avverse al medicinale rare.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio devono essere adottate misure sintomatiche e di supporto.

Ezetimibe

Negli studi clinici, la somministrazione di ezetimibe, 50 mg/die, a 15 soggetti sani fino a 14 giorni, o 40 mg/die a 18 pazienti con ipercolesterolemia primaria fino a 56 giorni, è stata generalmente ben tollerata. Negli animali non è stata osservata alcuna tossicità dopo dosi orali singole di 5.000 mg/kg di ezetimibe nei ratti e nei topi e di 3.000 mg/kg nei cani.

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio con ezetimibe: la maggior parte non è stata associata ad esperienze avverse. Le esperienze avverse segnalate non sono state gravi.

Rosuvastatina

Non esistono dati pubblicati in letteratura sul sovradosaggio di rosuvastatina. Non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio da rosuvastatina. La funzionalità epatica e i livelli di CK devono essere monitorati. È improbabile che l'emodialisi sia di beneficio.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificatrici dei lipidi, combinazioni di varie sostanze modificatrici dei lipidi.

Codice ATC: C10BA06

Rosuvastatina/Ezetimibe è un prodotto ipolipemizzante che inibisce selettivamente l'assorbimento intestinale del colesterolo e dei relativi steroli vegetali e inibisce la sintesi endogena del colesterolo.

Meccanismo di azione

Rosuvastatina

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

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

Ezetimibe

Ezetimibe fa parte di una nuova classe di sostanze ipolipemizzanti che inibiscono selettivamente l'assorbimento intestinale del colesterolo e dei relativi steroli vegetali. Ezetimibe è attivo per via orale e ha un meccanismo d'azione che differisce da altre classi di composti che riducono il colesterolo (ad esempio statine, sequestranti degli acidi biliari [resine], derivati dell'acido fibrico e stanoli vegetali).

Il bersaglio molecolare di ezetimibe è il trasportatore degli steroli, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsabile della captazione intestinale di colesterolo e fitosteroli.

Effetti farmacodinamici

Rosuvastatina

La rosuvastatina riduce i livelli elevati di colesterolo LDL, di colesterolo totale e dei trigliceridi e aumenta il colesterolo HDL. Inoltre riduce i livelli di ApoB, colesterolo non HDL, colesterolo VLDL, trigliceridi VLDL e aumenta l'ApoA-I (vedere Tabella 1).

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

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

(variazione percentuale media aggiustata rispetto al basale)

Dose	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

Ezetimibe

Ezetimibe si localizza sull'orletto a spazzola dell'intestino tenue e inibisce l'assorbimento del colesterolo determinando una diminuzione del passaggio del colesterolo intestinale nel fegato; le statine riducono la sintesi del colesterolo nel fegato e questi meccanismi distinti producono insieme una riduzione complementare del colesterolo. In uno studio clinico di 2 settimane su 18 pazienti ipercolesterolemici, ezetimibe ha inibito l'assorbimento del colesterolo intestinale del 54% rispetto al placebo.

Sono stati eseguiti una serie di studi preclinici per determinare la selettività dell'ezetimibe nell'inibizione dell'assorbimento del colesterolo. Ezetimibe ha inibito l'assorbimento del [¹⁴C]-colesterolo senza alcun effetto sull'assorbimento di trigliceridi, acidi grassi, acidi biliari, progesterone, etinilestradiolo, o le vitamine liposolubili A e D.

Co-somministrazione di rosuvastatina e ezetimibe

Studi epidemiologici hanno stabilito che la morbilità e la mortalità cardiovascolare variano direttamente con il livello di C totale e LDL-C e inversamente con il livello di HDL-C.

La somministrazione della combinazione statina/ezetimibe è efficace nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con malattia coronarica e anamnesi di eventi ACS.

Efficacia clinica e sicurezza

Ipercolesterolemia primaria

Uno studio clinico randomizzato di sei settimane, in doppio cieco e a gruppi paralleli, ha valutato la sicurezza e l'efficacia dell'ezetimibe (10 mg) in concomitanza ad una terapia stabile di rosuvastatina contro un aumento graduale di rosuvastatina da 5 a 10 mg o da 10 a 20 mg (n=440).

Dati aggregati hanno dimostrato che l'ezetimibe somministrata in aggiunta a 5 mg o 10 mg di rosuvastatina riduce

il colesterolo LDL del 21%. Al contrario, raddoppiare la dose di rosuvastatina a 10 o 20 mg riduce il colesterolo LDL del 5,7% (con la differenza tra un gruppo e l'altro del 15,2%, $p < 0,001$). Individualmente, l'ezetimibe, in aggiunta a 5 mg di rosuvastatina, ha ridotto il colesterolo LDL più di quanto abbiano fatto 10 mg di rosuvastatina (12,3% di differenza, $p < 0,001$), e l'ezetimibe, in aggiunta a 10 mg di rosuvastatina, ha ridotto il colesterolo LDL più di quanto abbiano fatto 20 mg (differenza del 17,5%, $p < 0,001$).

E' stato condotto uno studio randomizzato di 6 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di 40 mg di rosuvastatina da sola o in combinazione con 10 mg di ezetimibe in pazienti ad alto rischio di malattie coronariche ($n=469$). Un numero significativamente più alto di pazienti trattati con rosuvastatina/ezetimibe, ha raggiunto i livelli di colesterolo LDL fissati dal programma ATP III rispetto alla sola rosuvastatina (<100 mg/dl, 94,0% contro 79,1%, $p < 0,001$). 40 mg di rosuvastatina sono risultati efficaci nel migliorare il profilo lipidico aterogenico in questa popolazione ad alto rischio.

Uno studio in aperto randomizzato, della durata di 12 settimane, ha analizzato il livello di riduzione delle LDL in ciascun braccio di trattamento (rosuvastatina 10 mg più ezetimibe 10 mg, rosuvastatina 20 mg/ezetimibe 10 mg, simvastatina 40/ezetimibe 10 mg, simvastatina 80/ezetimibe 10 mg). La riduzione dai livelli iniziali è stata del 59,7% con le combinazioni di rosuvastatina a bassa dose, significativamente superiore rispetto alle combinazioni a basse dosi di simvastatina, 55,2% ($p < 0,05$). Il trattamento con la combinazione di rosuvastatina ad alta dose ha ridotto il livello di colesterolo LDL del 63,5% rispetto alla riduzione del 57,4% con la combinazione di simvastatina ad alta dose ($p < 0,001$).

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Terapia con rosuvastatina ed ezetimibe

L'uso concomitante di 10 mg di rosuvastatina e 10 mg di ezetimibe ha determinato un 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 concentrazione plasmatica massima di rosuvastatina viene raggiunta dopo circa 5 ore dalla somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta è di circa il 20%.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

La rosuvastatina viene eliminata in forma immodificata nelle feci per circa il 90% (comprendente sia la parte di sostanza attiva assorbita che quella non assorbita), mentre la parte rimanente viene escreta nelle urine. Circa il 5% viene escreto nelle urine in forma immodificata. L'emivita è di circa 19 ore e non aumenta con l'aumentare del

dosaggio. La media geometrica della clearance plasmatica è di circa 50 litri/ora (coefficiente di variazione 21,7%). Come per gli altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, la captazione epatica di rosuvastatina coinvolge il trasportatore di membrana OATP-C. Questo trasportatore è importante per l'eliminazione epatica di rosuvastatina.

Linearità

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

Popolazioni speciali

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

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

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

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

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

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

Ezetimibe

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

La somministrazione concomitante di cibo (pasti ad alto contenuto di grassi o non grassi) non ha avuto effetto sulla biodisponibilità orale di ezetimibe. Ezetimibe può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

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

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

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

Popolazioni speciali

Età e sesso: le concentrazioni plasmatiche dell'ezetimibe totale sono di circa due volte maggiori negli anziani (≥65 anni) rispetto ai giovani (18-45 anni). La riduzione del C-LDL ed il profilo di sicurezza sono paragonabili fra individui anziani e giovani trattati con ezetimibe. Non è pertanto necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti anziani. Le concentrazioni plasmatiche dell'ezetimibe totale sono leggermente maggiori (circa 20%) nelle donne che negli uomini. La riduzione del C-LDL ed il profilo di sicurezza sono paragonabili fra uomini e donne trattati con ezetimibe. Non è pertanto necessario un aggiustamento del dosaggio in base al sesso.

Insufficienza renale: dopo una singola dose da 10 mg di ezetimibe in pazienti con malattia renale grave (n=8; Cr Cl media ≤30 ml/min/1,73 m²), l'AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 1,5 volte rispetto a soggetti sani (n=9). Tale risultato non viene considerato significativo dal punto di vista clinico. Non è necessario l'aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale.

Un ulteriore paziente in questo studio (post trapianto del rene e trattato con terapia farmacologica multipla comprendente ciclosporina) ha avuto un'esposizione all'ezetimibe totale maggiore di 12 volte.

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di somministrazione concomitante con ezetimibe e statine gli effetti tossici osservati sono stati essenzialmente quelli associati tipicamente con le statine. Alcuni degli effetti tossici sono stati più pronunciati di quelli osservati nel corso del trattamento con le statine da sole. Ciò viene attribuito alle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nella somministrazione concomitante. Interazioni di questo genere non si sono verificate negli studi clinici. Episodi di miopatia si sono verificati nei ratti solo a seguito dell'esposizione a dosaggi di diverse volte maggiori rispetto al dosaggio terapeutico nell'uomo (circa 20 volte il livello di AUC per le statine e da 500 a 2.000 volte il livello di AUC per i metaboliti attivi).

La somministrazione concomitante di ezetimibe e statine non è stata teratogena nei ratti. In coniglie gravide, è stato osservato un piccolo numero di deformità scheletriche (fusione delle vertebre toraciche e caudali, ridotto numero delle vertebre caudali).

In una serie di saggi in *vivo* ed in *vitro* ezetimibe, somministrato da solo o in somministrazione concomitante con le statine, non ha mostrato potenziale genotossico.

Ezetimibe

Gli studi sulla tossicità cronica di ezetimibe sugli animali non hanno identificato organi bersaglio per gli effetti tossici. In cani trattati per quattro settimane con ezetimibe ($\geq 0,03$ mg/Kg/die) la concentrazione di colesterolo nella bile cistica è aumentata di un fattore da 2,5 a 3,5. In uno studio di un anno su cani trattati con dosi fino a 300 mg/Kg/die tuttavia, non sono stati osservati aumenti nell'incidenza di colelitiasi od altri effetti a livello epatobiliare. La rilevanza di questi dati per l'uomo non è nota. Non può essere escluso un rischio di effetto litogenico associato all'uso terapeutico di ezetimibe.

I test di cancerogenicità a lungo termine sull'ezetimibe sono risultati negativi.

Ezetimibe non ha avuto effetto sulla fertilità dei ratti maschio o femmina, non è risultato teratogenico nei ratti o nei conigli, né ha avuto effetti sullo sviluppo prenatale o postnatale. Ezetimibe ha attraversato la barriera placentare in ratte e coniglie gravide trattate con dosi multiple di 1000 mg/Kg/die. La somministrazione concomitante di ezetimibe e lovastatina ha avuto effetti embrioletali.

Rosuvastatina

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Crospovidone tipo A
Sodio Croscarmellosa
Sodio lauril solfato
Povidone K 30
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PA/Alu/PVC/Alu contenenti 28, 30, 56, 60, 90 or 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

045350345 - "15 mg/10 mg compresse" 28 compresse in blister PA/Al/PVC/Al
045350358 - "15 mg/10 mg compresse" 30 compresse in blister PA/Al/PVC/Al
045350360 - "15 mg/10 mg compresse" 56 compresse in blister PA/Al/PVC/Al
045350372 - "15 mg/10 mg compresse" 60 compresse in blister PA/Al/PVC/Al
045350384 - "15 mg/10 mg compresse" 90 compresse in blister PA/Al/PVC/Al
045350396 - "15 mg/10 mg compresse" 100 compresse in blister PA/Al/PVC/Al
045350408 - "30 mg/10 mg compresse" 28 compresse in blister PA/Al/PVC/Al
045350410 - "30 mg/10 mg compresse" 30 compresse in blister PA/Al/PVC/Al
045350422 - "30 mg/10 mg compresse" 56 compresse in blister PA/Al/PVC/Al
045350434 - "30 mg/10 mg compresse" 60 compresse in blister PA/Al/PVC/Al
045350446 - "30 mg/10 mg compresse" 90 compresse in blister PA/Al/PVC/Al
045350459 - "30 mg/10 mg compresse" 100 compresse in blister PA/Al/PVC/Al
045350461 - "40 mg/10 mg compresse" 28 compresse in blister PA/Al/PVC/Al
045350473 - "40 mg/10 mg compresse" 30 compresse in blister PA/Al/PVC/Al
045350485 - "40 mg/10 mg compresse" 56 compresse in blister PA/Al/PVC/Al
045350497 - "40 mg/10 mg compresse" 60 compresse in blister PA/Al/PVC/Al
045350509 - "40 mg/10 mg compresse" 90 compresse in blister PA/Al/PVC/Al
045350511 - "40 mg/10 mg compresse" 100 compresse in blister PA/Al/PVC/Al

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Luglio 2024

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2024

ROSUMIBE	
"40 mg/10 mg compresse" 30 compresse in blister	AIC: 045350473
Classificazione ai fini della fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica ripetibile	
Classe di rimborsabilità:	A, con nota limitativa 13
Prezzo al pubblico comprensivo delle riduzioni temporanee di legge (I.V.A. inclusa): "40 mg/10 mg compresse" 30 compresse in blister € 15,00	