

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Rosuvastatina ~~Cálcica~~ 10 mg (**como sal cálcica**)

Ezetimiba 10mg

Excipientes: **según lo aprobado en el registro sanitario**

2. INFORMACIÓN CLÍNICA

2.1 INDICACION TERAPÉUTICA

Hipercolesterolemia primaria.

Rosuvastatina/Ezetimiba está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con los productos individuales, dados simultáneamente en el mismo nivel de dosis que en la combinación de dosis fija, pero como productos separados.

NOTA:

Los agentes que alteran los lípidos deben usarse además de una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol cuando la respuesta a la dieta y las intervenciones no farmacológicas por sí solas han sido inadecuadas.

Antes de la administración de este medicamento, **evaluar si** existen otras causas secundarias de dislipidemia (p. Ej., Diabetes, hipotiroidismo, enfermedad hepática obstructiva, insuficiencia renal crónica, medicamentos que aumentan el colesterol LDL y medicamentos que disminuyen el colesterol HDL [progestina, esteroides anabólicos y corticosteroides] que debe ser revisado y tratado si es necesario. Las pruebas de lípidos deben incluir colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos. Si el nivel de triglicéridos es más de 400 mg / dL (> 4.5 mmol / L), la concentración de colesterol LDL debe medirse por ultracentrifugación.

Si se hospitaliza debido a una arteria coronaria aguda, las pruebas de lípidos se deben medir al ingreso o dentro de las 24 horas de la admisión. Estas mediciones pueden ser útiles para iniciar el tratamiento de reducción de LDL al alta del hospital o antes.

2.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral

La dosis diaria recomendada es de un comprimido, con o sin comida.

Antes del inicio del tratamiento, el paciente debe recibir una dieta estándar **baja en grasas** para reducir el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

colesterol que debe continuar durante el tratamiento. La dosis debe individualizarse de acuerdo con la línea de base del LDL-C del paciente, el objetivo de la terapia y la respuesta del paciente.

Hipercolesterolemia primaria

Rosuvastatina/Ezetimiba está indicado en pacientes adultos cuya hipercolesterolemia esté adecuadamente controlada mediante medicamentos monocomponentes administrados por separado a las mismas dosis que la combinación recomendada.

2.3 CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en las siguientes condiciones

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este producto.
- Pacientes con hepatopatía activa, que pueden incluir elevaciones persistentes inexplicables de los niveles de transaminasas hepáticas
- Pacientes con miopatía
- Pacientes que reciben ciclosporina concomitante.
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml / min).
- Durante el embarazo y la lactancia y en mujeres en edad fértil que no usan medidas anticonceptivas apropiadas.
- **Pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave**
- Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galacto

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ADVERTENCIAS

Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la rosuvastatina.

Este medicamento también debe suspenderse o suspenderse temporalmente en cualquier paciente con una enfermedad aguda grave que sugiera miopatía o que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rabdomiólisis (p. Ej., Sepsis, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, traumatismo, metabolismo grave, endocrina, y trastornos electrolíticos, o convulsiones no controladas).

Deben darse instrucciones a todos los pacientes que inicien el tratamiento para que comuniquen cuanto antes cualquier dolor muscular, sensibilidad o debilidad muscular injustificada.

PRECAUCIONES

Los siguientes pacientes deben ser cuidadosamente administrados.

- 1) Alcohólicos y pacientes que tienen un historial de enfermedad hepática crónica
- 2) Pacientes con disfunción hepática moderada o grave: no se recomienda la administración de este medicamento en pacientes con disfunción hepática moderada o grave, ya que el aumento de la exposición sistémica a rosuvastatina y ezetimiba puede provocar efectos inesperados.
- 3) Pacientes con factores predisponentes para miopatía / rabdomiólisis:
 - insuficiencia renal o antecedentes de trastornos renales
 - hipotiroidismo
 - antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
 - antecedentes de toxicidad muscular con estatinas o fibratos
 - en caso de consumir cantidades sustanciales de alcohol o tener antecedentes de enfermedad hepática
 - ancianos mayores de 70 años con factores de rabdomiólisis
 - situaciones donde puede ocurrir un aumento en los niveles plasmáticos
- 4) Pacientes que son coadministrados con fibratos.
- 5) Pacientes con una enfermedad aguda grave que sugiera miopatía o insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, traumatismo, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos graves o convulsiones no controladas).

PRECAUCIÓN GENERAL

1) Miopatía / rabdomiólisis

Los niveles de creatina cinasa CPK deben medirse en pacientes con factores predisponentes para la miopatía/rabdomiólisis antes del inicio de la administración. En estos pacientes, el riesgo de tratamiento debe considerarse con beneficio y se recomienda una monitorización clínica.

La CPK no debe medirse después de un ejercicio extenuante o en presencia de una causa alternativa plausible de aumento de CPK, que puede confundir la interpretación del resultado. Si los niveles de CPK son significativamente elevados al inicio (> 5xULN), se debe realizar una prueba de confirmación dentro de 5 a 7 días. Si la prueba repetida confirma una CK basal > 5xULN, el tratamiento no debe iniciarse.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Al inicio de la administración, se debe informar al paciente sobre el riesgo de miopatía y se le debe indicar que informe inmediatamente al médico si se produce fatiga o fiebre acompañada de mialgia, espasmos musculares o debilidad muscular durante la administración de este medicamento.

Además, cuando se producen estos síntomas, se debe medir el nivel de CPK y si el nivel de CPK aumenta significativamente ($> 5 \times \text{ULN}$), se debe suspender el medicamento. Si el nivel de CPK es menor a $5 \times \text{ULN}$, el medicamento debe suspenderse si los síntomas musculares son severos y causan malestar en la vida diaria. Si los síntomas mejoran y los niveles de CPK vuelven a la normalidad y este medicamento se vuelve a administrar o se administra otra estatina, el paciente debe controlarse cuidadosamente y administrarse con la dosis más baja.

▪ Rosuvastatina

Efectos sobre el músculo esquelético, p. mialgias, miopatías y, raramente, rabdomiolisis han sido reportadas en pacientes tratados con rosuvastatina.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrotizante mediada por mecanismos inmunitarios (IMNM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. IMNM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y aumento de la creatina quinasa sérica, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

En los ensayos clínicos, no hubo evidencia de un aumento de los efectos del músculo esquelético en el pequeño número de pacientes tratados con rosuvastatina y otros fármacos de forma concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento en la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otras estatinas junto con derivados del ácido fibríco (incluido gemfibrozilo), ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos azoles, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. Gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra concomitantemente con estatinas. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina y gemfibrozilo. El beneficio del uso combinado de rosuvastatina con fibratos o niacina se debe evaluar cuidadosamente con el riesgo. La dosis de rosuvastatina 40mg está contraindicada con el uso concomitante de fibratos.

▪ Ezetimiba

El riesgo de toxicidad musculoesquelética aumenta a los pacientes con factores como el uso concomitante de una dosis alta de estatinas, ancianos (≥ 65 años), hipotiroidismo, insuficiencia renal, tipo de estatinas administradas y el uso concomitante de otras drogas.

En la experiencia posterior a la comercialización con ezetimiba, se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis tomaban una estatina concomitantemente con ezetimiba. Sin embargo, se ha informado rabdomiólisis con monoterapia con ezetimiba y con la administración concomitante de ezetimiba con otros medicamentos, como derivados del ácido fibríco, que se sabe están asociados con un mayor riesgo de rabdomiólisis. Si se sospecha de miopatía en base a los síntomas musculares o se confirma por un nivel de CPK > 10 veces el límite superior normal, la administración conjunta de ezetimiba con fenofibrato debe suspenderse inmediatamente.

2) enzimas hepáticas

La prueba de enzimas hepáticas debe realizarse antes del inicio de la administración, la prueba de la función hepática debe repetirse en pacientes con signos clínicos o síntomas de enfermedad hepática. Para pacientes con aumento de transaminasas, la monitorización debe continuar hasta que mejoren los síntomas adversos. Este medicamento debe suspenderse o la dosis debe reducirse si el nivel de transaminasas séricas es superior a 3 veces el LSN.

A partir de la experiencia posterior a la comercialización, la insuficiencia hepática mortal y no mortal se ha notificado con poca frecuencia en pacientes que toman estatinas, incluida la rosuvastatina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Si se produce una insuficiencia hepática grave y / o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con signos clínicos, este medicamento debe interrumpirse inmediatamente. Si no se identifica ningún otro patógeno, este medicamento no se debe volver a administrar. Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol y / o tienen antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes con enfermedad hepática activa o una elevación persistente de la transaminasa sérica ~~cuya~~ ~~que~~ causa se desconoce, ~~no deben ser~~ ~~son~~ tratados con este medicamento

▪ Ezetimiba

En un estudio clínico controlado, la incidencia de elevaciones consecutivas de transaminasas (≥ 3 X LSN) fue de 0.5% para ezetimiba y 0.3% para placebo.

En estudios de coadministración controlada en pacientes que recibieron ezetimiba con una estatina, la incidencia de elevaciones consecutivas de transaminasas (≥ 3 X LSN) fue del 0,6% para ezetimiba combinado con estatinas. La elevación de las transaminasas generalmente no fue sintomática, y no se asoció con la bilis, y se devolvió a la línea de base después de la interrupción o la administración continuada.

3) Sistema endocrino Se ha informado un aumento de la HbA1c y los niveles de glucosa en sangre en ayunas en pacientes que reciben estatinas, incluida la rosuvastatina. Sin embargo, el beneficio del riesgo vascular reducido debido a la administración de estatinas supera el riesgo de hiperglucemia.

4) enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con terapia a largo plazo. Las características que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro en la salud general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado una enfermedad pulmonar intersticial, la terapia con estatinas debe suspenderse.

5) Diabetes

Alguna evidencia sugiere que las estatinas como clase elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en el futuro, puede producir un nivel de hiperglucemia donde el cuidado formal de la diabetes es apropiado. Sin embargo, este riesgo es superado por la reducción en el riesgo vascular con estatinas y, por lo tanto, no debe ser una razón para suspender el tratamiento con estatinas. Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol / l, IMC > 30 kg / m², triglicéridos elevados, hipertensión) deben controlarse tanto clínica como bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

6) Co-administración con otra droga

- Anticoagulantes: si este medicamento se agrega a warfarina, otro anticoagulante cumarínico o fluindiona, se debe monitorear adecuadamente el índice internacional normalizado (INR).

Si un paciente tratado con anticoagulante cumarínico recibe concomitantemente este medicamento, el tiempo de protrombina debe medirse antes de la administración y debe medirse con suficiente frecuencia al comienzo del tratamiento para confirmar que el tiempo de protrombina no se altera significativamente.

- Fibratos: los fibratos pueden aumentar la liberación de colesterol en la bilis y causar colelitiasis. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que recibe este fármaco y fibratos, se llevan a cabo

investigaciones de la vesícula biliar y se debe considerar una terapia alternativa para reducir los lípidos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Resina aglutinante de ácidos biliares: el fármaco debe administrarse 2 horas antes o 4 horas después de la administración de la resina de unión a ácidos biliares.
- Ácido fusídico: se han observado eventos adversos relacionados con los músculos, incluida la rabdomiólisis, en pacientes que recibieron rosuvastatina junto con ácido fusídico en la experiencia posterior a la comercialización.

Por lo tanto, **no debe coadministrarse Ervastin con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o antes de que hayan transcurrido 7 días desde la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En aquellos pacientes en los que el uso de ácido fusídico es esencial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas durante el tiempo que dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas de forma combinada. Debe recomendarse al paciente que pida inmediatamente consejo médico si experimenta cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad musculares.**

El tratamiento con estatinas podrá reintroducirse una vez que hayan pasado 7 días desde la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales en las que el tratamiento con ácido fusídico sistémico deba prolongarse, p. ej., para el tratamiento de infecciones graves, la administración concomitante de este producto con ácido fusídico debe considerarse únicamente caso por caso, y bajo estrecha supervisión médica.

- La rosuvastatina es un sustrato para ciertas proteínas transportadoras, incluido el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de salida BCRP. Cuando el medicamento se administra concomitantemente con inhibidores de proteínas transportadoras, se debe tener cuidado porque la concentración plasmática del medicamento aumenta y puede aumentar el riesgo de miopatía.

7) polimorfismo genético

Los genotipos de SLCO1B1 (OATP1B1) c. Se conocen 521CC o ABCG2 (BCRP) c.421AA en comparación con SLCO1B1 c.S211T1 y ABCG2 c.421CC que pueden conducir a una mayor exposición a la rosuvastatina (AUC). Aunque no se ha establecido la seguridad y eficacia del fármaco de acuerdo con polimorfismos genéticos, es necesario controlar la dosis de acuerdo con la respuesta y tolerancia del paciente.

8) Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar medidas anticonceptivas apropiadas.

9) Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios para determinar el efecto del medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se debe tener en cuenta que pueden producirse mareos durante el tratamiento.

USO EN POBLACIÓN ESPECÍFICA

Población pediátrica

La administración de este medicamento no se recomienda en la población pediátrica (**niños menores de 18 años**) porque la seguridad y eficacia para la población pediátrica **no ha sido** establecida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Ancianos

Los factores predisponentes para la miopatía aumentan en los ancianos (≥ 65 años) y se debe tener cuidado cuando se administra a personas mayores. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

Deterioro hepático

Este medicamento no se recomienda en pacientes con enfermedad hepática activa o elevación persistente de la transaminasa sérica, cuya causa se desconoce (ver precaución general en la sección).

Insuficiencia renal

Un historial de insuficiencia renal puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la rabdomiólisis. Estos pacientes pueden ser estrechamente controlados por los efectos del músculo esquelético (ver la sección precaución general).

- Ezetimiba

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con enfermedad renal grave ($n = 8$; $CrCl \leq 30$ ml / min / $1,73$ m²), el AUC medio de la ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces, en comparación con sujetos sanos ($n = 9$). Este resultado no se considera clínicamente significativo. No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal.

2.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicas con la coadministración de rosuvastatina y ezetimiba, los ingredientes activos del medicamento.

No se han realizado estudios sobre las interacciones medicamentosas con la combinación de rosuvastatina / ezetimiba con otros medicamentos, pero los estudios con rosuvastatina y ezetimiba se realizaron de la siguiente manera

- Rosuvastatina

2.5.1 Efecto de los medicamentos coadministrados en la rosuvastatina

Los resultados de estudios in vitro e in vivo muestran que la rosuvastatina no interactúa clínicamente con el citocromo P450 (no actúa como sustrato, inhibidor o agente inductor).

La rosuvastatina es un sustrato para ciertas proteínas transportadoras, incluido el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de salida BCRP. La administración concomitante de Crestor con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede dar como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y un mayor riesgo de miopatía.

Tabla 5 Efecto de los medicamentos administrados concomitantemente en la exposición a la rosuvastatina (AUC) a partir de ensayos clínicos publicados

Régimen de dosis de medicamentos coadministrados	Régimen de dosis de Rosuvastatina	Cambio en el AUC de rosuvastatina
Ciclosporina 75 mg - 200 mg BID, 6 meses	10 mg QD, 10 días	7.1-incremento

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD, 8 días	10 mg, dosis única	3.1-incremento
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 días	20 mg QD, 7 días	2.1-incremento
Clopidogrel 300 mg de carga, seguido por 75 mg en 24 horas	20 mg, dosis única	2-incremento
Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	80 mg, dosis única	1.9-incremento
Eltrombopag 75 mg QD, 5 días	10 mg, dosis única	1.6-incremento
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 días	10 mg QD, 7 días	1.5-incremento
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 días	10 mg, dosis única	1.4-incremento
Dronedaron 400 mg BID	No disponible	1.4-incremento

Itraconazol 200 mg QD, 5 días	10 mg, dosis única	1.4-incremento
	80 mg, dosis única	1.3-incremento
Ezetimiba 10 mg QD, 14 días	10 mg, QD, 14 días	1.2-incremento
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 días	10 mg, dosis única	No cambia
Aleglitazar 0.3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	no cambia
Silimarina 140 mg TID, 5 días	10 mg, dosis única	no cambia
Fenofibrato 67 mg TID, 7 días	10 mg, 7 días	no cambia
Rifampin 450 mg QD, 7 días	20 mg, dosis única	no cambia
Ketoconazol 200 mg BID, 7 días	80 mg, dosis única	no cambia
Fluconazol 200 mg QD, 11 días	80 mg, dosis única	no cambia
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	80 mg, dosis única	20% disminución
Baicalin 50 mg TID, 14 días	20 mg, dosis única	47% disminución
QD = una vez al día; BID = dos veces al día; TID = tres veces al día; QID = cuatro veces al día		

Efecto de otros medicamentos

- Antiácido: la administración simultánea de rosuvastatina con una suspensión de antiácido que contiene hidróxido de aluminio y magnesio dio como resultado una disminución en la concentración plasmática de rosuvastatina de aproximadamente 50%. Este efecto se mitigó cuando el antiácido se dosificó 2 horas después de la rosuvastatina. La relevancia clínica de esta interacción no ha sido estudiada.
- Ácido fusídico: no se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico.

A partir de la experiencia posterior a la comercialización, se ha notificado miopatía que incluye rhabdomiolisis en la administración concomitante de ácido fusídico con rosuvastatina como con otras estatinas. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina y ácido fosódico. Si es posible, se recomienda suspender temporalmente la administración de rosuvastatina durante todo el tratamiento con ácido fusídico, y se debe controlar de cerca si el tratamiento es inevitable.

2.5.2 Efecto de la rosuvastatina en medicamentos administrados concomitantemente

- Warfarina: cuando se usa en combinación con rosuvastatina, la farmacocinética no afecta significativamente la warfarina. Al igual que con otras estatinas, el uso combinado con rosuvastatina y warfarina puede aumentar el INR. En el inicio del tratamiento, discontinuación o titulación de la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con antagonistas de la vitamina K (por

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ejemplo, warfarina), se recomienda el control de la INR.

- Ciclosporina: la administración conjunta de rosuvastatina y ciclosporina no afectó las concentraciones plasmáticas de ciclosporina.

- Fenofibrato / derivados del ácido fibríco: no se observó interacción farmacocinética relevante con fenofibrato y rosuvastatina, sin embargo, puede producirse una interacción farmacodinámica.

El gemfibrozilo, el fenofibrato, otros fibratos y las dosis reductoras de lípidos (≥ 1 g / día) de ácido nicotínico aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran concomitantemente con una estatina, probablemente porque pueden producir miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato. Estos pacientes también deberían comenzar con la dosis de 5 mg.

- Anticonceptivos orales: el uso concomitante de rosuvastatina y un anticonceptivo oral resultó en un incremento en el AUC de etinilestradiol y norgestrel de 26% y 34%, respectivamente.

Estos altos niveles plasmáticos deben considerarse cuando se seleccionan dosis de anticonceptivos orales. No hay datos farmacocinéticos disponibles en sujetos que toman rosuvastatina y HRT concomitantes y, por lo tanto, no se puede excluir un efecto similar. Sin embargo, la combinación se ha usado ampliamente en mujeres en ensayos clínicos y fue bien tolerada.

- Otros: no se ha demostrado interacción clínicamente relevante con digoxina o ezetimiba.

▪ Ezetimiba

2.5.2.1 Colestiramina: la administración concomitante de colestiramina disminuyó el ABC promedio de ezetimiba total (ezetimiba + glucurónido de ezetimiba) aproximadamente 55%. La reducción incremental del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) debido a la adición de ezetimiba a la colestiramina puede atenuarse por esta interacción.

2.5.2.2 Fibratos: la seguridad y se han evaluado en ensayos clínicos evaluaron la seguridad y eficacia de la administración concomitante de fenofibrato. La administración conjunta de ezetimiba con otros fibratos no se ha estudiado. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, lo que produce colelitiasis. En estudios preclínicos en perros, ezetimiba aumentó el colesterol en la bilis de la vesícula biliar. Aunque no se conocen los resultados preclínicos y su relevancia para los seres humanos, no se recomienda la administración concomitante de fibratos (excepto fenofibrato) hasta que aparezcan los resultados del estudio en pacientes.

- Gemfibrozilo: la administración concomitante de gemfibrozilo aumentó la concentración total de ezetimiba aproximadamente 1.7 veces, pero no fue clínicamente significativa. No hay datos clínicos disponibles todavía.

- Fenofibrato: si se sospecha colelitiasis en un paciente que recibe ezetimiba y fenofibrato, están indicadas investigaciones de la vesícula biliar y se deben considerar otros tratamientos hipolipemiantes. La administración concomitante de fenofibrato aumentó las concentraciones totales de ezetimiba aproximadamente 1,5 veces en un estudio farmacocinético.

2.5.2.3 Estatinas: no se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando ezetimiba se coadministraba con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

2.5.2.4 Ciclosporina: se debe tener precaución cuando se use ezetimiba y ciclosporina concomitantemente y se deben controlar las concentraciones de ciclosporina en pacientes que reciben ezetimibe y ciclosporina. En el estudio de ocho pacientes trasplantados renales con insuficiencia renal leve o función renal normal (aclaramiento de creatinina > 50 ml / min) con una dosis estable de ciclosporina, el uso concomitante con ezetimiba resultó en 3,4 veces (rango 2,3- a 7.9- veces) aumento en el AUC medio y un aumento de 3.9 veces (rango de 3.0 a 4.4 veces) en la Cmax media respectivamente para ezetimiba total en comparación con un grupo de control saludable (n = 17). En un estudio diferente, un paciente con trasplante renal con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de 13,2 ml / min / 1,73 m²) que estaba recibiendo ciclosporina y otros medicamentos múltiples demostró una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total en comparación con controles simultáneos que recibieron ezetimiba solo. En un estudio cruzado de dos periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el día 7 dio como resultado un aumento medio del 15% en el AUC de ciclosporina (rango 10% de disminución hasta 51 % de aumento) en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola.

2.5.2.5 Anticoagulantes: si se agrega ezetimiba a warfarina, se debe monitorear adecuadamente otro anticoagulante de cumarina o fluindiona, el tiempo de protrombina (INR). La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de la warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio de doce adultos sanos.

por lo tanto, no se puede excluir un efecto similar. Sin embargo, la combinación se ha usado ampliamente en mujeres en ensayos clínicos y fue bien tolerada.

- Otros: no se ha demostrado interacción clínicamente relevante con digoxina o ezetimiba.

▪ Ezetimiba

2.5.2.6 Colestiramina: la administración concomitante de colestiramina disminuyó el ABC promedio de ezetimiba total (ezetimiba + glucurónido de ezetimiba) aproximadamente 55%. La reducción incremental del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) debido a la adición de ezetimiba a la colestiramina puede atenuarse por esta interacción.

2.5.2.7 Fibratos: la seguridad y se han evaluado en ensayos clínicos evaluaron la seguridad y eficacia de la administración concomitante de fenofibrato. La administración conjunta de ezetimiba con otros fibratos no se ha estudiado. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, lo que produce colelitiasis. En estudios preclínicos en perros, ezetimiba aumentó el colesterol en la bilis de la vesícula biliar. Aunque no se conocen los resultados preclínicos y su relevancia para los seres humanos, no se recomienda la administración concomitante de fibratos (excepto fenofibrato) hasta que aparezcan los resultados del estudio en pacientes.

- Gemfibrozilo: la administración concomitante de gemfibrozilo aumentó la concentración total de ezetimiba aproximadamente 1.7 veces, pero no fue clínicamente significativa. No hay datos clínicos disponibles todavía.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

• Fenofibrato: si se sospecha colelitiasis en un paciente que recibe ezetimiba y fenofibrato, están indicadas investigaciones de la vesícula biliar y se deben considerar otros tratamientos hipolipemiantes. La administración concomitante de fenofibrato aumentó las concentraciones totales de ezetimiba aproximadamente 1,5 veces en un estudio farmacocinético.

2.5.2.8 Estatinas: no se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando ezetimiba se coadministraba con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

2.5.2.9 Ciclosporina: se debe tener precaución cuando se use ezetimiba y ciclosporina concomitantemente y se deben controlar las concentraciones de ciclosporina en pacientes que reciben ezetimibe y ciclosporina. En el estudio de ocho pacientes trasplantados renales con insuficiencia renal leve o función renal normal (aclaramiento de creatinina > 50 ml / min) con una dosis estable de ciclosporina, el uso concomitante con ezetimiba resultó en 3,4 veces (rango 2,3- a 7.9- veces) aumento en el AUC medio y un aumento de 3.9 veces (rango de 3.0 a 4.4 veces) en la Cmax media respectivamente para ezetimiba total en comparación con un grupo de control saludable (n = 17). En un estudio diferente, un paciente con trasplante renal con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de 13,2 ml / min / 1,73 m²) que estaba recibiendo ciclosporina y otros medicamentos múltiples demostró una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total en comparación con controles simultáneos que recibieron ezetimiba solo. En un estudio cruzado de dos periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el día 7 dio como resultado un aumento medio del 15% en el AUC de ciclosporina (rango 10% de disminución hasta 51 % de aumento) en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola.

2.5.2.10 Anticoagulantes: si se agrega ezetimiba a warfarina, se debe monitorear adecuadamente otro anticoagulante de cumarina o fluindiona, el tiempo de protrombina (INR). La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de la warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio de doce adultos sanos.

Sin embargo, ha habido informes posteriores a la comercialización de aumento de la relación internacional normalizada (INR) en pacientes que habían agregado ezetimibe a warfarina o fluindiona. La mayoría de estos pacientes tomaban otros medicamentos juntos.

2.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Este medicamento está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

2.6.1 El colesterol y otras sustancias productoras de las vías de biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal, como los esteroides y la síntesis de la membrana celular. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la rosuvastatina, pueden reducir la síntesis de colesterol y otras sustancias productoras de la ruta biosintética del colesterol y no deben administrarse a mujeres embarazadas o lactantes. Debido a que la seguridad de este medicamento para mujeres embarazadas no está establecida, la administración debe suspenderse inmediatamente cuando se confirma el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

embarazo y se debe informar al paciente sobre los riesgos potenciales para el feto. 2) No se sabe si el componente de este medicamento se excreta en la leche materna, el medicamento no se debe usar en madres lactantes a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el bebé.

▪ Rosuvastatina

Rosuvastatina está contraindicado en el embarazo y la lactancia ya que no se ha establecido la seguridad de este medicamento para mujeres embarazadas.

Las mujeres en edad fértil deben usar medidas anticonceptivas apropiadas. Dado que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa supera la ventaja del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan evidencia limitada de toxicidad reproductiva. Si una paciente queda embarazada durante el uso de este producto, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente. Rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No hay datos con respecto a la excreción en leche en humanos.

▪ Ezetimiba

1) No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo y la lactancia. Ezetimiba debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

2) En estudios de desarrollo embrio-fetal oral de ezetimiba realizados en ratas y conejos durante la organogénesis, no hubo evidencia de efectos embriofetales a las dosis probadas (250, 500, 1000 mg / kg / día). En ratas, se observaron incidencias cada vez mayores de hallazgos esqueléticos fetales comunes (pares extra de costillas torácicas, centros vertebrales cervicales no definidos, costillas acortadas) a 1000 mg / kg / día (10 veces la exposición humana a 10 mg diarios en base a AUC_{0-24hr} para total de ezetimiba). En conejos tratados con ezetimiba, se observó una mayor incidencia de costillas torácicas adicionales a 1000 mg / kg / día (150 x la exposición humana a 10 mg diarios en base a AUC_{0-24hr} para ezetimiba total). Ezetimiba cruzó la placenta cuando las ratas y los conejos preñados recibieron dosis orales múltiples.

3) Todos los inhibidores de HMG-CoA reductasa y fenofibrato están contraindicados en mujeres embarazadas y lactantes. Cuando ezetimiba se administra con una estatina o fenofibrato en una mujer en edad fértil, consulte la categoría de embarazo y el etiquetado del producto para el inhibidor de la HMG-CoA reductasa y el fenofibrato.

4) Los estudios de dosis múltiples de ezetimiba administrados en combinación con estatinas en ratas y conejos durante la organogénesis resultan en exposiciones más altas de ezetimiba y estatinas. Los hallazgos reproductivos anormales ocurren a dosis más bajas en la terapia de combinación en comparación con la monoterapia.

5) Los estudios en ratas han demostrado que ezetimiba se excreta en la leche materna. En estudios con ratas, la exposición a ezetimiba total en cachorros de enfermería fue hasta la mitad de la observada en el plasma materno. No se sabe si ezetimiba se excreta en la leche materna humana. Por lo tanto, ezetimiba no debe usarse en madres lactantes a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el bebé.

2.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios para determinar el efecto del medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se debe tener en cuenta que pueden producirse mareos durante el tratamiento

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

2.8 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

En los estudios clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg diarios de ezetimiba sola a 2.396 pacientes, o con una estatina a 11.308 pacientes o con fenofibrato a 185 pacientes. Las reacciones adversas fueron normalmente leves y pasajeras. La incidencia global de efectos secundarios fue similar entre la ezetimiba y un placebo. De manera similar, la tasa de interrupción del tratamiento debido a experiencias adversas fue comparable entre la ezetimiba y un placebo.

Según los datos disponibles, en los ensayos clínicos se trataron 1.200 pacientes con una combinación de rosuvastatina y ezetimiba. Como se ha notificado en la bibliografía publicada, los acontecimientos adversos más frecuentes relativos al tratamiento combinado de rosuvastatina y ezetimiba en los pacientes hipercolesterolémicos son aumento de las transaminasas hepáticas, problemas gastrointestinales y dolor muscular, esto es, reacciones adversas conocidas de los principios activos. Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica entre la rosuvastatina y la ezetimiba, en cuanto a efectos adversos (ver sección 5.2).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del Sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			trombocitopenia ²		trombocitopenia ⁵
Trastornos del sistema inmunológico			reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema ²		hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxia y angioedema) ⁵
Trastornos endocrinos	diabetes mellitus ^{1, 2}				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		disminución del apetito ³			
Trastornos psiquiátricos					depresión ^{2,5}
Trastornos del sistema nervioso	cefalea ^{2,4} , mareos ²	parestesia ⁴		Polineuropatía ² , pérdida de memoria ²	neuropatía periférica ² Alteraciones del sueño, incluyendo insomnio y pesadillas ² mareos ⁵ ; parestesia ⁵
Trastornos vasculares		sofocos ³ ; hipertensión ³			

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos ³			tos ² , disnea ^{2,5}
Trastornos gastrointestinales	estreñimiento ² , náuseas ² , dolor abdominal ^{2,3} , diarrea ³ , flatulencia ³	dispepsia ³ ; reflujo gastroesofágico ³ ; náuseas ³ , sequedad de boca ⁴ ; gastritis ⁴	pancreatitis ²		diarrea ² , pancreatitis ⁵ ; estreñimiento ⁵
Trastornos hepatobiliares			aumento de las transaminasas hepáticas ²	ictericia ² , hepatitis ²	hepatitis ⁵ , colelitiasis ⁵ , colecistitis ⁵
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		prurito ^{2,4} , exantema ^{2,4} , urticaria ^{2,4}			síndrome de Stevens- Johnson ² eritema multiforme ⁵
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	mialgia ^{2,4}	artralgia ³ ; espasmos musculares ³ ; dolor en el cuello ³ , dolor de espalda ⁴ ; debilidad muscular ⁴ ; dolor en las extremidades ⁴	miopatía (incluida miositis) ² , rabdomiólisis ²	artralgia ²	miopatía necrotizante inmunomediada ² alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura ² , artralgia ⁵ , mialgia ⁵ ; miopatía/ rabdomiólisis ⁵ (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios				hematuria ²	
Trastornos del Aparato reproductor y de la mama				ginecomastia ²	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia ² , fatiga ³	dolor en el pecho ³ , dolor ³ , astenia ⁴ ; edema periférico ⁴			edema ² , astenia ⁵

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Exploraciones complementarias	niveles aumentados de ALT y/o AST ⁴	niveles aumentados de ALT y/o AST ³ ; aumento de la CPK en sangre ³ ; aumento de la gamma-glutamilttransferasa ³ ; pruebas de función hepática ³			
-------------------------------	--	--	--	--	--

¹ La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, historia de hipertensión)– para la rosuvastatina.

² Perfil de reacciones adversas para la rosuvastatina basado en los datos de los estudios clínicos y una amplia experiencia posterior a la comercialización.

³ La ezetimiba en monoterapia. Se observaron reacciones adversas en los pacientes tratados con ezetimiba (N = 2.396) y una mayor incidencia que en los tratados con el placebo (N = 1.159)

⁴ La ezetimiba coadministrada con una estatina. Se observaron reacciones adversas en los pacientes que recibieron ezetimiba coadministrada con una estatina (N = 11.308) y una mayor incidencia que con la estatina administrada como monoterapia (N = 9.361).

⁵ Reacciones adversas adicionales de ezetimiba notificadas en la experiencia posterior a la comercialización.

Se han informado los siguientes efectos secundarios con algunas estatinas:

- **Disfunción sexual.**
 - **Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con la terapia a largo plazo**
- Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dependiente de la dosis.**

1) Efectos renales: se ha observado proteinuria, detectada mediante prueba con tiras reactivas y en su mayoría de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Los cambios en la proteína de la orina de ninguno o rastrear a ++ o más se observaron en <1% de los pacientes en algún momento durante el tratamiento con 10 y 20 mg, y en aproximadamente 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Se observó un aumento menor en el cambio de ninguno o de traza a + con la dosis de 20 mg. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece espontáneamente.

con la terapia continua. Se observó hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina y datos de ensayos clínicos, pero la incidencia fue baja.

2) Efectos del músculo esquelético: se han notificado efectos en el músculo esquelético (por ejemplo, mialgia, miopatía, incluida la miositis) y, rara vez, rhabdomiolisis con y sin insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con rosuvastatina con todas las dosis y, en particular, con dosis > 20 mg. Se ha observado un aumento relacionado con la dosis en los niveles de CK en pacientes que toman rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (> 5xULN), el tratamiento debe suspenderse.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

3) Efectos hepáticos: al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un aumento de las transaminasas relacionado con la dosis en un pequeño número de pacientes que toman rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

4) Experiencia de post-comercialización en el extranjero

Además de las reacciones adversas anteriores, se han informado los siguientes eventos adversos durante la experiencia posterior a la comercialización.

- Trastornos del sistema nervioso: muy raros: polineuropatía, pérdida de memoria, desconocida: neuropatía periférica
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: desconocida: tos, disnea
- Trastornos gastrointestinales: frecuencia desconocida: diarrea
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: frecuencia desconocida: trombocitopenia
- Trastornos hepatobiliares: poco frecuentes: aumento de las transaminasas hepáticas. Muy raro: ictericia, hepatitis.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: desconocida: síndrome de Stevens-Johnson
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo. Muy raros: artralgia, desconocida: miopatía necrosante inmune mediada
- Trastornos renales y urinarios: muy raro: hematuria
- Otro: desconocido: edema

Se han informado los siguientes eventos adversos con algunas estatinas:

- Trastornos del sistema nervioso: frecuencia desconocida: depresión, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas)
- Trastornos respiratorios: casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con terapia a largo plazo.
- Sistema reproductor y trastornos mamarios: frecuencia desconocida: disfunción sexual, ginecomastia
- Trastornos hepatobiliares: insuficiencia hepática fatal y no mortal

Ha habido informes poco frecuentes de deterioro cognitivo posterior a la comercialización (p. Ej., Pérdida de memoria, pérdida de memoria, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas. Estos problemas cognitivos han sido reportados para todas las estatinas. Los informes generalmente no son serios, y son reversibles luego de la interrupción de la estatina, con tiempos variables hasta el inicio de los síntomas (1 día a años) y la resolución de los síntomas (mediana de 3 semanas).

5) experiencia doméstica post-comercialización

En Corea, 3,081 personas fueron encuestadas durante 6 años, y la tasa de incidencia de reacciones adversas fue 10.06% (310 personas, 415 casos), 0.78% (24 personas, 24 casos) de dolor de cabeza, 0.75% (23 personas, 23 casos) de mareos, 0.58% (18 personas, 18 casos) de ALT elevación, 0.49% (15

personas, 15 casos) de dolor de pecho, tos y mialgia se informaron y las reacciones adversas a medicamentos que no pueden establecer una relación causal con Rosuvastatina fueron 2.92% (90 personas, 106 casos).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Entre las reacciones adversas informadas, 0.55% (17 personas, 17 casos) de elevación de ALT, 0.42% (13 personas, 13 casos) de mialgia, 0.39% (12 personas, 12 casos) de dolor de cabeza, 0.29% (9 personas, 9 casos) de elevación de CK, 0.26% (8 personas, 8 casos) de mareo, 0.16% (5 personas, 5 casos) cada uno de estreñimiento y elevación de AST, 0.13% (4 personas, 4 casos) de asthenia y artralgia, 0.10% (3 personas, 3 casos) cada uno de fatiga y parestesia, 0.06% (2 casos, 2 casos) cada uno de anormalidad sensorial, malestar en el pecho, náuseas, dolor abdominal, diarrea, anorexia, distensión abdominal, picazón y anormalidad en la prueba de función hepática, 0.03% (1 caso, 1 caso) de síncope, dolor sistémico, espasmos musculares, gota y disfunción eréctil.

La mialgia y artralgia en uno de estos pacientes fue una reacción adversa significativa, las reacciones adversas inesperadas que no aparecieron en la precomercialización fueron 0.13% (4 personas, 4 casos) de artralgia, 0.10% (3 personas, 3 casos) cada uno de fatiga y parestesia, fueron (2 casos, 2 casos) cada uno de anormalidad sensorial, malestar en el pecho, anorexia, distensión abdominal y anormalidad en la prueba de función hepática, 0.03% (1 personas, 1 caso) cada uno de síncope, dolor sistémico, espasmo muscular, gota, y la disfunción eréctil, 1 caso de artralgia como reacciones adversas graves e inesperadas.

Durante el período de revisión, se notificaron voluntariamente 98 casos de reacciones adversas, 2 casos de insuficiencia renal aguda, 1 caso de oliguria, trombocitopenia y aumento de la creatinina sérica como reacciones adversas graves e inesperadas

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento

2.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis. En caso de sobredosis, el paciente debe ser tratado sintomáticamente y se deben tomar medidas de soporte según sea necesario. La función hepática y los niveles de CPK deben ser monitoreados.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: modificadores de los lípidos; Inhibidores de la HMG-coA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de los lípidos;
Código ATC: C10BA06

Mecanismo de acción

Rosuvastatina

La rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal lugar de acción de la rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la disminución de los niveles de colesterol.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

La rosuvastatina aumenta el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la absorción y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo así el número total de partículas VLDL y LDL.

Efectos farmacodinámicos

La rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C-noHDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA1 (ver Tabla 1). La rosuvastatina también disminuye los cocientes de C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

Ezetimiba

La ezetimiba es una nueva clase de compuestos hipolipemiantes que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y los esteroides vegetales relacionados. Ezetimiba es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que difiere al de otras clases de reductores del colesterol (p. ej., estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fíbrico y estanoles vegetales). El objetivo molecular de la ezetimiba es el transportador de esteroles, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroides.

La ezetimiba se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol, dando lugar a una disminución del transporte de colesterol intestinal al hígado; las estatinas reducen la síntesis del colesterol en el hígado y al unirse estos mecanismos diferentes se produce una reducción complementaria del colesterol. En un ensayo clínico de 2 semanas de duración en 18 pacientes con hipercolesterolemia, la ezetimiba inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54%, en comparación con el placebo.

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de la ezetimiba para inhibir la absorción del colesterol. ezetimiba inhibió la absorción del colesterol marcado con C¹⁴ sin que se produjeran efectos sobre la absorción de los triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinil estradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Politerapia de rosuvastatina y ezetimiba

El uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina y 10 mg de ezetimiba produjo un aumento de 1,2 veces del AUC de la rosuvastatina en los sujetos hipercolesterolémicos. No es posible descartar una interacción farmacodinámica entre la rosuvastatina y la ezetimiba, en cuanto a efectos adversos.

Rosuvastatina

Absorción: las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 20%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Distribución: la rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento del C-LDL. El volumen de distribución de la rosuvastatina es de aproximadamente 134 l. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

Biotransformación: la rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios *in vitro* de metabolismo realizados en hepatocitos humanos indican que la rosuvastatina no es un buen sustrato del metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3A4 y la 2D6. Los principales metabolitos identificados son el N-desmetilado y el lactónico. El metabolito N-desmetilado es aproximadamente un 50% menos activo que la rosuvastatina, mientras que el lactónico se considera clínicamente inactivo. Más de un 90% de la actividad de inhibición de la HMG-Co A reductasa circulante se atribuye a la rosuvastatina.

Eliminación: aproximadamente un 90% de la rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina.

Aproximadamente el 5% se excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%)

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de la rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la rosuvastatina.

Linealidad: la exposición sistémica a la rosuvastatina aumenta de forma proporcional a la dosis. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

Ezetimiba

Absorción: después de la administración oral, la ezetimiba se absorbe rápidamente y es conjugado intensamente a un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). Las concentraciones plasmáticas medias máximas (C_{máx}) se produjeron en el plazo de 1 a 2 horas en el caso del ezetimiba-glucurónido y de 4 a 12 horas en el de la ezetimiba. La biodisponibilidad absoluta de la ezetimiba no puede determinarse ya que el compuesto es prácticamente insoluble en el medio acuoso adecuado para inyección.

La administración concomitante de alimentos (alimentos con alto contenido graso y sin grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de la ezetimiba. La ezetimiba se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución: ezetimiba y el ezetimiba-glucurónido se unen en un 99,7% y un 88 a 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

Biotransformación: ezetimiba se metaboliza principalmente en el intestino delgado y el hígado mediante conjugación glucurónida (una reacción de fase II) con posterior excreción biliar. En todas las

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). La ezetimiba y el ezetimibaglucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco detectados en el plasma, los cuales constituyen aproximadamente del 10 al 20% y del 80 al 90% del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto la ezetimiba como el ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma con evidencia de un importante reciclado enterohepático. La semivida de la ezetimiba y el ezetimiba- glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Eliminación: tras la administración oral de ezetimiba marcado con C¹⁴ (20 mg) a humanos, la ezetimiba total supuso aproximadamente un 93% de la radiactividad total en el plasma. Aproximadamente un 78% y un 11% de la radiactividad administrada se recuperaron en las heces y la orina, respectivamente, durante un periodo de recogida de 10 días. Después de 48 horas, no hubo niveles detectables de radiactividad en el plasma.

4. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Rosuvastatina

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial de carcinogenicidad.

La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas, con tamaños reducidos de camada, peso de la camada y supervivencia de las crías observadas a dosis tóxicas para la madre, donde las exposiciones sistémicas fueron varias veces superiores al nivel de exposición terapéutica.

- 1) Los estudios farmacocinéticos muestran una elevación aproximada de 2 veces en la mediana de AUC y C_{max} en sujetos asiáticos (japoneses, chinos, filipinos, vietnamitas y coreanos) en comparación con los caucásicos. Un análisis farmacocinético de la población no reveló diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre los grupos caucásicos y negros.
- Ezetimiba
 - 1) Carcinogenicidad: un estudio de carcinogenicidad dietética de 104 semanas con ezetimiba se llevó a cabo en ratas a dosis de hasta 1500 mg / kg / día (hombres) y 500 mg / kg / día (mujeres) (~ 20 x la exposición humana a 10 mg diariamente basado en AUC_{0-24hr} para ezetimiba total). También se realizó un estudio de carcinogenicidad dietética de 104 semanas con ezetimiba en ratones a dosis de hasta 500 mg / kg / día (> 150 x la exposición humana a 10 mg diarios en base a AUC_{0-24hr} para ezetimiba total). No hubo aumentos estadísticamente significativos en las incidencias tumorales en ratas o ratones tratados con fármacos.
 - 2) Mutagenicidad: no se observaron pruebas de mutagenicidad in vitro en una prueba de mutagenicidad microbiana con Salmonella typhimurium y Escherichia coli con o sin activación metabólica. No se observó ninguna evidencia de clastogenicidad in vitro en un ensayo de aberración cromosómica en linfocitos de sangre periférica humana con o sin activación metabólica. Además, no hubo evidencia de genotoxicidad en la prueba de micronúcleo de ratón in vivo.
 - 3) Toxicidad para la reproducción: en estudios de fertilidad realizados en ratas que tomaron ezetimiba por vía oral, no hubo evidencia de toxicidad reproductiva a dosis de hasta 1000 mg / kg / día en ratas machos o hembras (~ 7 veces la exposición en humanos a 10 mg diarios en base

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ROSUVASTATINA/EZETIMIBA 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

a AUC0-24hr para ezetimiba total).

4.1 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

Conservar en su empaque original, a una temperatura no mayor de **según lo aprobado en el registro sanitario** ~~30°C~~

5. FABRICANTE

Aju Pharm Co., Lt Corea

6. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

Agencia Coreana de Medicamentos