

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zenon 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

Zenon 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Zenon 10 mg/10 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 10 mg de ezetimiba.

Zenon 20 mg/10 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 10 mg de ezetimiba.

#### Excipientes con efecto conocido:

Zenon 10 mg/10 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 210,9 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Zenon 20 mg/10 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 268,9 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Zenon 10 mg/10 mg: comprimidos recubiertos con película de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos, con un diámetro de aproximadamente 9,1 mm.

Zenon 20 mg/10 mg: comprimidos recubiertos con película, de color amarillo a amarillo claro, redondos, biconvexos, con un diámetro de aproximadamente 9,9 mm.

.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Hipercolesterolemia primaria/Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo)

Zenon está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o hipercolesterolemia familiar homocigótica en pacientes adultos:

- no controlados adecuadamente con una estatina sola
- adecuadamente controlados con rosuvastatina y ezetimiba administrados simultáneamente en el mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como productos separados.

##### Prevención de Eventos Cardiovasculares

Zenon está indicado como terapia de sustitución en pacientes adultos que están adecuadamente controlados con rosuvastatina y ezetimiba administrados al mismo tiempo, al mismo nivel de dosis que en la combinación de dosis fija, pero como productos separados para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA).

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

El paciente debe mantener una dieta baja en grasas adecuada y debe seguir en esta dieta durante el tratamiento con Zenon.

Zenon no es adecuado para el tratamiento inicial.

Cuando Zenon esté indicado para pacientes no controlados con una estatina sola, la dosis de Zenon debe ser individualizada de acuerdo con el objetivo lipídico y la respuesta del paciente.

Cuando Zenon esté indicado para pacientes que están adecuadamente controlados con rosuvastatina y ezetimiba administrados simultáneamente al mismo nivel de dosis que en la combinación fija, pero como productos separados, el inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si fuera necesario, solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis adecuadas, es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada.

El paciente debe usar la dosis correspondiente a su tratamiento previo.

La dosis recomendada es de un comprimido de Zenon al día.

### *Administración conjunta con secuestrantes de ácidos biliares*

La administración de Zenon debe producirse  $\geq 2$  horas antes o  $\geq 4$  horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares (ver sección 4.5).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zenon en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

### *Pacientes de edad avanzada*

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg de rosuvastatina (ver sección 4.4). La combinación no es adecuada para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si fuera necesario, solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis adecuadas es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada.

### *Insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child Pugh de 5 a 6). El tratamiento con Zenon no está recomendado en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación de Child Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child Pugh  $>9$ ) (ver secciones 4.4 y 5.2). Zenon está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatina  $<60$  ml/min) la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg.

La dosis de 40 mg/10 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada.

El uso de Zenon en pacientes con insuficiencia renal grave está contraindicado para todas las dosis (ver secciones 4.3 y 5.2).

### *Raza*

Se ha observado una exposición sistémica aumentada de rosuvastatina en pacientes de origen asiático (ver secciones 4.4 y 5.2). En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse preparados monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis. Zenon 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película está contraindicado en estos pacientes (ver secciones 4.3 y 5.2).

### *Polimorfismos genéticos*

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina (ver sección 5.2). En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de Zenon.

### *Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía*

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg (ver sección 4.4). La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse preparados monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.

Zenon 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película está contraindicado en alguno de estos pacientes (ver sección 4.3).

### *Tratamiento concomitante*

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) es mayor cuando Zenon se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, incluyendo combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y/o tipranavir; ver secciones 4.4 y 4.5). Siempre que sea posible, deben considerarse medicaciones alternativas, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con Zenon. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Zenon, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de rosuvastatina (ver sección 4.5).

### Forma de administración

Vía oral. Zenon debe tomarse una vez al día a la misma hora del día, con o sin alimentos. El comprimido debe tragarse entero con un trago de agua.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados (ver sección 4.6).
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN) (ver sección 4.4).
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver sección 4.4).
- En pacientes con miopatía (ver sección 4.4).
- En pacientes que reciben una combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).
- En pacientes que reciben una combinación concomitante de ledipasvir/sofosbuvir (ver sección 4.5).

- En pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina (ver section 4.5).

La dosis de 40 mg/10 mg está contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiólisis. Dichos factores incluyen:

- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min).
- Hipotiroidismo.
- Historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias.
- Historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato.
- Abuso de alcohol.
- Situaciones en las que pueden darse aumentos de los niveles plasmáticos de rosuvastatina.
- Pacientes de origen asiático.
- Uso concomitante de fibratos.

(ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2)

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### ***Efectos musculoesqueléticos***

En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis asociada a rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

En la experiencia post-comercialización con ezetimiba, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. Sin embargo, se han comunicado muy raramente casos de rabdomiólisis con ezetimiba en monoterapia y muy raramente con la adición de ezetimiba a otros fármacos que aumentan el riesgo de rabdomiólisis.

Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por el nivel de la creatinina fosfoquinasa (CPK), debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Zenon y cualquier otro medicamento que el paciente esté tomando de forma concomitante. Debe advertirse a todos los pacientes que inicien el tratamiento con Zenon del riesgo de miopatía y que comuniquen cuanto antes cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad muscular (ver sección 4.8).

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). Zenon debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

##### ***Medida de la Creatina cinasa***

No deben medirse los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (> 5x LSN) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK > 5x LSN, no se deberá iniciar el tratamiento.

##### **Antes de iniciar el tratamiento**

Debe prescribirse con precaución en pacientes con factores de predisposición a miopatía/rabdomiólisis.

Estos factores incluyen:

- insuficiencia renal,
- hipotiroidismo,
- antecedentes personales o familiares de alteraciones musculares hereditarias,
- antecedentes de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato,
- abuso de alcohol,
- edad > 70 años,
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2),
- uso concomitante con fibratos.

En estos pacientes debe considerarse el riesgo del tratamiento con relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda un seguimiento clínico. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ( $>5 \times \text{LSN}$ ) no se debe iniciar el tratamiento.

### *Durante el tratamiento*

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ( $>5 \times \text{LSN}$ ) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son  $\leq 5 \times \text{LSN}$ ), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización del paciente. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada.

Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fíbrico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos.

El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg de rosuvastatina está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato (ver secciones 4.5 y 4.8).

No debe emplearse Zenon en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos graves, endocrinos o electrolíticos o convulsiones no controladas).

### ***Efectos hepáticos***

En ensayos clínicos controlados en los que se administró ezetimiba junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas ( $\geq 3 \times$  límite superior normal [LSN]). Se recomienda la

realización de pruebas hepáticas antes y 3 meses después de iniciado el tratamiento. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas hepáticas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, debe tratarse la enfermedad subyacente antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina.

Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda Zenon en estos pacientes (ver sección 5.2).

### ***Enfermedad hepática y alcohol***

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

### ***Efectos renales***

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, siendo transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 4.8). La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg.

### ***Diabetes Mellitus***

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase elevan la glucosa en sangre y, en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

En el estudio JUPITER, la frecuencia global notificada de la diabetes mellitus fue un 2,8% en rosuvastatina y un 2,3% en placebo, principalmente en pacientes con un nivel de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l.

### ***Enfermedad pulmonar intersticial***

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo (ver sección 4.8). Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

### ***Reacciones adversas cutáneas graves***

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con rosuvastatina, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender el tratamiento con Zenon inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS con el uso de Zenon, el tratamiento con Zenon no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

### ***Inhibidores de la proteasa***

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso de Zenon en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de rosuvastatina (ver las secciones 4.2 y 4.5).

### ***Fibratos***

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ezetimiba cuando se administra junto con fibratos (ver secciones 4.3 y 4.5).

Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo Zenon y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse (ver secciones 4.5 y 4.8).

### ***Anticoagulantes***

Si se añade Zenon a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el Cociente Internacional Normalizado (INR) debe vigilarse adecuadamente (ver sección 4.5).

### ***Ácido fusídico***

Zenon no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular.

La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de Zenon y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

### ***Raza***

Los estudios farmacocinéticos con rosuvastatina muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

### ***Población pediátrica***

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zenon en niños menores de 18 años, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

### ***Zenon contiene lactosa y sodio***

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

##### Combinaciones contraindicadas:

*Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir:* La administración concomitante de rosuvastatina con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir está contraindicada, ya que en un estudio clínico de interacción farmacológica en voluntarios sanos se demostró que las administraciones repetidas diarias de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir aumentan la exposición a rosuvastatina en 7,4 veces (ver Tabla 1), que se asocia con un aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis (ver sección 4.3).

*Ledipasvir/sofosbuvir:* La administración concomitante de rosuvastatina con ledipasvir/sofosbuvir puede aumentar significativamente la concentración de rosuvastatina (aumento de varias veces en el AUC), que se asocia con un mayor riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis (ver sección 4.3).

*Ciclosporina:* Zenon está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina debido a la rosuvastatina (ver sección 4.3). Durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Tabla 1). La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

En un estudio realizado con ocho pacientes a los que se había realizado un trasplante renal, que tenían un aclaramiento de creatinina de  $> 50$  ml/min y que tomaban una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba aumentó 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) el AUC medio de ezetimiba total en comparación con una población control sana, que estaba recibiendo sólo ezetimiba, de otro estudio ( $n=17$ ). En un estudio diferente, en un paciente trasplantado renal con insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros múltiples medicamentos, se demostró una exposición 12 veces mayor a la ezetimiba total comparada con controles concurrentes que estaban recibiendo sólo ezetimiba. En un estudio cruzado de dos periodos, en doce individuos 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 provocó un aumento medio del 15% en la AUC de ciclosporina (intervalo, descenso del 10% hasta un aumento del 51%) comparado con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la ezetimiba coadministrada en la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal.

##### Combinaciones no recomendadas:

*Fibratos y otros medicamentos reductores del colesterol:* En los pacientes tratados con fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben tener presente el riesgo de colelitiasis y colecistopatía (ver secciones 4.4 y 4.8). Si se sospecha de la presencia de colelitiasis en un paciente tratado con ezetimiba y fenofibrato, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar y se debe interrumpir este tratamiento (ver sección 4.8). La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo produjo un pequeño aumento de las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente). No se ha estudiado la coadministración de ezetimiba y otros fibratos. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis y dar lugar a colelitiasis. En estudios en animales, la ezetimiba aumentó en algunas ocasiones el colesterol en la bilis de la vesícula biliar, pero no en todas las especies (ver sección 5.3). No se puede descartar un riesgo litogénico asociado al uso terapéutico de la ezetimiba.

La administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la  $C_{max}$  y el AUC de la rosuvastatina (ver sección 4.4).

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg/10 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos (ver secciones 4.3 y 4.4).

*Inhibidores de la proteasa:* aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla 1). En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la C<sub>max</sub> de rosuvastatina. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla 1).

*Inhibidores de proteínas transportadoras:* la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla 1).

*Ácido fusídico:* El riesgo de miopatías, incluida la rabdomiólisis, puede incrementarse debido a la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. Todavía se desconoce el mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámica, farmacocinética o ambas). Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, debe interrumpirse el tratamiento con rosuvastatina durante el tiempo que dure el tratamiento con ácido fusídico. Ver también la sección 4.4.

Otras interacciones:

*Enzimas del citocromo P450:* los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

En los estudios preclínicos, se ha comprobado que la ezetimiba no es inductor de enzimas del citocromo P450 metabolizantes medicamentosas. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre la ezetimiba y fármacos que, según se sabe, metabolizan los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o N-acetiltransferasa.

*Antiácidos:* La administración concomitante de antiácidos disminuyó la velocidad de absorción de la ezetimiba pero no tuvo efecto en la biodisponibilidad de la ezetimiba. Se considera que esta disminución de la velocidad de absorción no tiene importancia clínica.

La administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

*Colestiramina:* La administración concomitante de colestiramina disminuyó el área bajo la curva (AUC) media de la ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) en aproximadamente un 55%. La reducción adicional de los niveles de colesterol-lipoproteína de baja densidad (C-LDL) que se consigue al añadir ezetimiba al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción (ver sección 4.2).

*Anticoagulantes, Antagonistas de la vitamina K:* En un estudio en doce adultos varones sanos, la administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de la warfarina ni sobre el tiempo de protrombina. Sin embargo, ha habido informes después de la comercialización de aumentos del Cociente Internacional Normalizado (INR) en pacientes que tomaban ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si Zenon se añade a la warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a la fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente (ver sección 4.4). Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Cociente Internacional Normalizado (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

*Clopidogrel:* Se ha demostrado que el clopidogrel aumenta la exposición de la rosuvastatina en los pacientes en 2 veces (AUC) y 1,3 veces ( $C_{m\acute{a}x}$ ) tras la administración de una dosis de clopidogrel de 300 mg, y en 1,4 veces (AUC) sin efecto sobre la  $C_{m\acute{a}x}$  tras la administración repetida de una dosis de clopidogrel de 75 mg.

*Ticagrelor:* Ticagrelor podría afectar a la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. Aunque no se conoce el mecanismo exacto, en algunos casos, el uso concomitante de ticagrelor y rosuvastatina condujo a una disminución de la función renal, incremento de los niveles de CPK y rabdomiólisis.

*Eritromicina:* el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del  $AUC_{0-t}$  y una disminución del 30% de la  $C_{m\acute{a}x}$  de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

*Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS):* la administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada. En estudios clínicos de interacción, la ezetimiba no tuvo efecto en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel).

*Otros medicamentos:* Basados en datos de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones clínicamente relevantes entre la rosuvastatina y la digoxina. En estudios de interacción clínica, la

ezetimiba no tuvo efecto en la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipizida, tolbutamida o midazolam durante la coadministración. La cimetidina, coadministrada con ezetimiba, no tuvo efecto en la biodisponibilidad de la ezetimiba.

**Ezetimiba/rosuvastatina:** El uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (Tabla 1). No se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre rosuvastatina y ezetimiba (ver sección 4.4).

**Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver tabla a continuación):** Cuando sea necesario administrar rosuvastatina juntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis. Comenzar con una dosis diaria de 5 mg de rosuvastatina si el aumento previsto en la exposición (AUC) es de aproximadamente 2 veces o superior. La dosis máxima diaria de rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

**Tabla 1 Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; con objeto de disminuir la magnitud) en los ensayos clínicos publicados**

| Posología del medicamento con el que interacciona                                                              | Posología de la rosuvastatina | Variación del AUC de rosuvastatina* |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg 100 mg 100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) diariamente durante 15 días | 10 mg, dosis única            | 7,4-veces ↑                         |
| Ciclosporina 75 mg BID a 200 mg BID, 6 mes                                                                     | 10 mg OD, 10 días             | 7,1-veces ↑                         |
| Darolutamida 600 mg BID, 5 día                                                                                 | 5 mg, dosis única             | 5,2-veces ↑                         |
| Belumosudil 200 mg diariamente, durante 4 días                                                                 | 10 mg, dosis única            | 4,6-veces ↑                         |
| Regorafenib 160 mg, OD, 14 días                                                                                | 5 mg dosis única              | 3,8-veces ↑                         |
| Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 días                                                                  | 10 mg, dosis única            | 3,1-veces ↑                         |
| Velpatasvir 100 mg OD                                                                                          | 10 mg, dosis única            | 2,7-veces ↑                         |
| Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 días                       | 5 mg, dosis única             | 2,6-veces ↑                         |
| Grazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg OD, 11 días                                                                 | 10 mg, dosis única            | 2,3-veces ↑                         |
| Glecaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 días                                                             | 5 mg OD, 7 días               | 2,2-veces ↑                         |
| Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 días                                                                 | 20 mg OD, 7 días              | 2,1-veces ↑                         |

|                                                                      |                    |                          |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|
| Clopidogrel dosis inicial de 300 mg, seguida de 75 mg a las 24 horas | 20 mg, dosis única | 2-veces ↑                |
| Clopidogrel 300 mg dosis de carga, seguido de 75 mg OD, 7 días       | 40 MG, OD          | 2-veces ↑<br>1,4-veces ↑ |
| Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días                                      | 80 mg, dosis única | 1,9-veces ↑              |
| Eltrombopag 75 mg OD, 5 días                                         | 10 mg, dosis única | 1,6-veces ↑              |
| Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 días                        | 10 mg OD, 7 días   | 1,5-veces ↑              |
| Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 días                      | 10 mg, dosis única | 1,4-veces ↑              |
| Dronedarona 400 mg BID                                               | No disponible      | 1,4-veces ↑              |
| Itraconazole 200 mg OD, 5 días                                       | 10 mg, dosis única | **1,4-veces ↑            |
| Ezetimiba 10 mg OD, 14 días                                          | 10 mg, OD, 14 días | **1,2-veces ↑            |
| Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 días                    | 10 mg, dosis única | ↔                        |
| Aleglitazar 0.3 mg, 7 días                                           | 40 mg, 7 días      | ↔                        |
| Silimarina 140 mg TID, 5 días                                        | 10 mg, dosis única | ↔                        |
| Fenofibrato 67 mg TID, 7 días                                        | 10 mg, 7 días      | ↔                        |
| Rifampicina 450 mg OD, 7 días                                        | 20 mg, dosis única | ↔                        |
| Ketoconazol 200 mg BID, 7 días                                       | 80 mg, dosis única | ↔                        |
| Fluconazol 200 mg OD, 11 días                                        | 80 mg, dosis única | ↔                        |
| Eritromicina 500 mg QID, 7 días                                      | 80 mg, dosis única | 20% ↓                    |
| Baicalina 50 mg TID, 14 días                                         | 20 mg, dosis única | 47% ↓                    |

\*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia.

El aumento se indica como“↑”, sin cambios como “↔”, disminución como“↓”

\*\*Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa.

OD = 1 vez al día; BID = 2 veces al día; TID = 3 veces al día; QID = 4 veces al día

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Zenon está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.3).

Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

##### Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo. Estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia, no han mostrado indicios de efectos nocivos directos o indirectos en el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Debido a 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 sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con Zenon, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

#### Lactancia

Los estudios en ratas han demostrado que la ezetimiba se excreta en la leche materna. No se sabe si la ezetimiba se excreta en la leche materna humana.

La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana (ver sección 4.3).

#### Fertilidad

No se dispone de datos de ensayos clínicos sobre los efectos de la ezetimiba sobre la fertilidad humana. La ezetimiba no tuvo efectos en la fertilidad de ratas macho o hembra, la rosuvastatina en dosis más altas mostró toxicidad testicular en monos y perros (ver sección 5.3).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han llevado a cabo estudios para determinar los efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas previamente con cada uno de los componentes individuales (ezetimiba o rosuvastatina) pueden ser reacciones adversas potenciales con Zenon.

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.

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.

#### Tabla de reacciones adversas

Se ha utilizado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), 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 ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| <b><u>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</u></b> | <b><u>Frecuencia</u></b> | <b><u>Reacción adversa</u></b>                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático           | rara                     | trombocitopenia <sup>2</sup>                                                                                                                                                                |
|                                                           | no conocida              | trombocitopenia <sup>5</sup>                                                                                                                                                                |
| Trastornos del sistema inmunológico                       | rara                     | Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema <sup>2</sup>                                                                                                                         |
|                                                           | no conocida              | hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxia y angioedema) <sup>5</sup>                                                                                            |
| Trastornos endocrinos                                     | frecuente                | diabetes mellitus <sup>1, 2</sup>                                                                                                                                                           |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición              | poco frecuente           | Disminución del apetito <sup>3</sup>                                                                                                                                                        |
| Trastornos psiquiátricos                                  | no conocida              | depresión <sup>2, 5</sup>                                                                                                                                                                   |
| Trastornos del sistema nervioso                           | frecuente                | cefalea <sup>2, 4</sup> , mareos <sup>2</sup>                                                                                                                                               |
|                                                           | poco frecuente           | parestesia <sup>4</sup>                                                                                                                                                                     |
|                                                           | muy rara                 | polineuropatía <sup>2</sup> , pérdida de memoria <sup>2</sup>                                                                                                                               |
|                                                           | no conocida              | neuropatía periférica <sup>2</sup> , alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas) <sup>2</sup> , mareos <sup>5</sup> ; parestesia <sup>5</sup> , miastenia gravis <sup>2</sup> |
| Trastornos oculares                                       | no conocida              | miastenia ocular <sup>2</sup>                                                                                                                                                               |
| Trastornos vasculares                                     | poco frecuente           | sofocos <sup>3</sup> , hipertensión <sup>3</sup>                                                                                                                                            |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos       | poco frecuente           | tos <sup>3</sup>                                                                                                                                                                            |
|                                                           | no conocida              | tos <sup>2</sup> , disnea <sup>2, 5</sup>                                                                                                                                                   |
| Trastornos gastrointestinales                             | frecuente                | estreñimiento <sup>2</sup> , náuseas <sup>2</sup> , dolor abdominal <sup>2, 3</sup> , diarrea <sup>3</sup> , flatulencia <sup>3</sup>                                                       |
|                                                           | poco frecuente           | dispepsia <sup>3</sup> ; reflujo gastroesofágico <sup>3</sup> ; náuseas <sup>3</sup> , sequedad de boca <sup>4</sup> ; gastritis <sup>4</sup>                                               |
|                                                           | rara                     | pancreatitis <sup>2</sup>                                                                                                                                                                   |

|                                                                   |                |                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | no conocida    | diarrea <sup>2</sup> , pancreatitis <sup>5</sup> ; estreñimiento <sup>5</sup>                                                                                                                             |
| Trastornos hepatobiliares                                         | rara           | aumento de las transaminasas hepáticas <sup>2</sup>                                                                                                                                                       |
|                                                                   | muy rara       | ictericia <sup>2</sup> , hepatitis <sup>2</sup>                                                                                                                                                           |
|                                                                   | no conocida    | hepatitis <sup>5</sup> , colelitiasis <sup>5</sup> , colecistitis <sup>5</sup>                                                                                                                            |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | poco frecuente | prurito <sup>2, 4</sup> , exantema <sup>2, 4</sup> , urticaria <sup>2, 4</sup>                                                                                                                            |
|                                                                   | no conocida    | Síndrome de Stevens Johnson <sup>2</sup> , eritema multiforme <sup>5</sup> , reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) <sup>2</sup>                                                |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | frecuente      | mialgia <sup>2, 4</sup>                                                                                                                                                                                   |
|                                                                   | poco frecuente | artralgia <sup>3</sup> ; espasmos musculares <sup>3</sup> ; dolor en el cuello <sup>3</sup> , dolor de espalda <sup>4</sup> ; debilidad muscular <sup>4</sup> ; dolor en las extremidades <sup>4</sup>    |
|                                                                   | rara           | Miopatía (incluida miositis) <sup>2</sup> , rabdomiólisis <sup>2</sup> , síndrome similar al lupus, rotura muscular                                                                                       |
|                                                                   | muy rara       | artralgia <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                    |
|                                                                   | no conocida    | miopatía necrotizante inmunomediada <sup>2</sup> , alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura <sup>2</sup> , mialgia <sup>5</sup> ; miopatía/rabdomiólisis <sup>5</sup> (ver sección 4.4) |
| Trastornos renales y urinarios                                    | muy rara       | hematuria <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                    |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                   | muy rara       | ginecomastia <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                 |
| Exploraciones complementarias                                     | frecuente      | niveles aumentados de ALT y/o AST <sup>4</sup>                                                                                                                                                            |
|                                                                   | poco frecuente | niveles aumentados de ALT y/o AST <sup>3</sup> ; aumento de la CPK en sangre <sup>3</sup> ; aumento de la gamma-glutamyltransferasa <sup>3</sup> ; pruebas de función hepática anormales <sup>3</sup>     |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | frecuente      | astenia <sup>2</sup> , fatiga <sup>3</sup>                                                                                                                                                                |
|                                                                   | poco frecuente | dolor en el pecho <sup>3</sup> , dolor <sup>3</sup> , astenia <sup>4</sup> ; edema periférico <sup>4</sup>                                                                                                |
|                                                                   | no conocida    | edema <sup>2</sup> , astenia <sup>5</sup>                                                                                                                                                                 |

<sup>1</sup> La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, historia de hipertensión) – para la rosuvastatina.

<sup>2</sup> Perfil de reacciones adversas para la rosuvastatina basado en los datos de los estudios clínicos y/o una amplia experiencia post-comercialización.

<sup>3</sup> 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)

<sup>4</sup> La ezetimiba coadministrada con una estatina. Se observaron reacciones adversas en los pacientes que recibieron ezetimiba coadministrada con una estatina (N=11308) y una mayor incidencia que con la estatina administrada como monoterapia (N=9,361).

<sup>5</sup> Reacciones adversas adicionales de ezetimiba notificadas en la experiencia post-comercialización (con o sin estatinas).

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dependiente de la dosis.

**Efectos renales:** Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en <1% de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio (desde nada o trazas a +). En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento. Hasta la fecha, en el análisis de los datos de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización no se ha identificado una asociación causal entre la proteinuria y la nefropatía aguda o progresiva.

Se ha observado hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja.

**Efectos sobre el músculo esquelético:** Se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg.

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (>5x LSN), se deberá interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

**Efectos hepáticos:** Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dependiente de la dosis de las transaminasas en un reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

La frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en el aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con la dosis de 40 mg.

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver sección 4.4).

### **Valores de laboratorio**

En los ensayos clínicos de monoterapia controlados, la incidencia de aumentos clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT o AST  $\geq$  3x LSN, consecutivos) fue similar para la ezetimiba (0,5%) y el placebo (0,3%). En los ensayos de coadministración, la incidencia fue del 1,3% para los pacientes tratados

con ezetimiba coadministrada con una estatina y de 0,4% para los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis, y volvieron a los valores basales después de interrumpir el tratamiento o al continuarlo (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos se han descrito CPK  $> 10 \times$  LSN para 4 (0,2%) de los 1.674 pacientes a quienes se administró la ezetimiba sola frente a 1 (0,1%) de los 786 pacientes a quienes se administró un placebo y para 1 (0,1%) de los 917 pacientes a los que se administró la ezetimiba y una estatina frente a 4 (0,4%) de los 929 pacientes a quienes se administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociada a la ezetimiba en comparación con el grupo de control correspondiente (placebo o estatina sola) (ver sección 4.4).

### ***Población pediátrica***

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zenon en niños de menores de 18 años (ver sección 5.1).

Rosuvastatina: En un ensayo clínico de 52 semanas, se observaron elevaciones de la creatina cinasa  $> 10 \times$  LSN y síntomas musculares después del ejercicio físico o del aumento de la actividad física con mayor frecuencia en niños y en adolescentes que en adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y en adolescentes que en adultos.

Ezetimiba: En un estudio incluyendo pacientes pediátricos (de 6 a 10 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar ( $n=138$ ), se observaron elevaciones de ALT y/o AST ( $\geq 3 \times$  LSN, consecutivas) en el 1,1% (1 paciente) de los pacientes tratados con ezetimiba en comparación con el 0% en el grupo placebo. No hubo elevaciones de la CPK ( $\geq 10 \times$  LSN). No se notificaron casos de miopatía.

En un estudio distinto en el que participaron pacientes adolescentes (de 10 a 17 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica ( $n = 248$ ), se observaron elevaciones de ALT y/o AST ( $\geq 3 \times$  LSN, consecutivas) se observaron en el 3% (4 pacientes) de los pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina, comparado con el 2% (2 pacientes) del grupo de monoterapia; estas cifras fueron respectivamente del 2% (2 pacientes) y 0% para la elevación de la CPK ( $\geq 10 \times$  LSN). No se describieron casos de miopatía. Estos ensayos no eran adecuados para la comparación de las reacciones farmacológicas adversas raras.

### **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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

## **4.9. Sobredosis**

Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte.

### **Ezetimiba**

En ensayos clínicos, la administración de 50 mg/día de ezetimiba a 15 sujetos sanos durante un periodo de hasta 14 días o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante un periodo de hasta 56 días fue por lo general bien tolerada. En animales, no se observó toxicidad después de la administración de dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de ezetimiba en ratas y ratones y 3.000 mg/kg en perros.

Se han comunicado algunos casos de sobredosis con ezetimiba: la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas notificadas no han sido graves.

### Rosuvastatina

Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la HMG-coA reductasa en combinación con otros fármacos modificadores de los lípidos, rosuvastatina y ezetimiba.

Código ATC: C10BA06

#### Mecanismo de acción:

El colesterol plasmático se deriva de la absorción intestinal y la síntesis endógena. Zenon contiene rosuvastatina y ezetimiba, dos compuestos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios. Zenon reduce el colesterol total (C-total), C-LDL, la apolipoproteína B (Apo B), los triglicéridos (TG) y el colesterol de lipoproteínas de no alta densidad (C-noHDL) y aumenta el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) a través de la inhibición dual de la síntesis y absorción de colesterol.

### **Ezetimiba**

#### Mecanismo de acción

La ezetimiba inhibe la absorción intestinal del colesterol y de otros esteroides de origen vegetal 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). La diana 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 las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, reduciendo el paso de colesterol desde el intestino al hígado; las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado y estos diferentes mecanismos juntos proporcionan una reducción complementaria del colesterol. En un ensayo clínico de 2 semanas de duración en el que se incluyeron 18 pacientes con hipercolesterolemia, ezetimiba inhibió la absorción intestinal de colesterol en un 54 % en comparación con placebo.

#### Efectos farmacodinámicos

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de la ezetimiba para inhibir la absorción del colesterol. Ezetimiba inhibió la absorción de [ $^{14}\text{C}$ ]-colesterol 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.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la morbilidad y mortalidad cardiovasculares varían directamente con el nivel de C-total y de C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL.

La administración de ezetimiba con una estatina es eficaz para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de SCA.

### Eficacia clínica y seguridad

En estudios clínicos controlados, ezetimiba, ya sea como monoterapia o coadministrado con una estatina redujo significativamente el colesterol total (C-total), el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), la apolipoproteína B (Apo B) y los triglicéridos (TG) y aumentó el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia.

#### *Hipercolesterolemia primaria*

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 8 semanas, 769 pacientes con hipercolesterolemia que ya estaban recibiendo monoterapia con estatinas y no incluidos en el objetivo C-LDL del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés) (2.6 a 4.1 mmol / l [100 a 160 mg/dl], según las características basales, se asignaron al azar para recibir ezetimiba 10 mg o placebo además de su tratamiento habitual con estatinas.

Entre los pacientes tratados con estatinas que no alcanzaron el objetivo de C-LDL al inicio del estudio (~82%), significativamente más pacientes asignados al azar con ezetimiba lograron su objetivo de C-LDL al final del estudio en comparación con los pacientes asignados al azar con placebo, 72% y 19%, respectivamente. Las reducciones correspondientes de C-LDL fueron significativamente diferentes (25% y 4% para ezetimiba versus placebo, respectivamente). Además, ezetimiba, sumada al tratamiento con estatinas en curso, disminuyó significativamente el C-total, Apo B, TG y aumentó el C-HDL, en comparación con el placebo. La adición de ezetimiba o placebo al tratamiento con estatinas redujo la proteína C reactiva media en un 10% o 0% desde el inicio, respectivamente.

En dos estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, de 12 semanas en 1.719 pacientes con hipercolesterolemia primaria, ezetimiba 10 mg redujo significativamente el C-total (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%) y TG (8%) y aumentó el C-HDL (3%) en comparación con placebo. Además, la ezetimiba no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de las vitaminas liposolubles A, D y E, no tuvo efecto sobre el tiempo de protrombina y, al igual que otros agentes hipolipemiantes, no afectó la producción de hormonas esteroideas adrenocorticales.

### Rosuvastatina

#### Mecanismo de acción

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.

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 2). La rosuvastatina también disminuye los cocientes de C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

**Tabla 2: Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb) (porcentaje medio de cambio ajustado por el valor basal)**

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

El efecto terapéutico se obtiene 1 semana después del inicio del tratamiento y el 90% de la respuesta máxima se alcanza a las 2 semanas. La respuesta máxima se alcanza generalmente a las 4 semanas de tratamiento y se mantiene a partir de ese momento.

#### Eficacia clínica y seguridad

Rosuvastatina es eficaz en pacientes adultos con hipercolesterolemia, con o sin hipertrigliceridemia, independientemente de la raza, sexo o edad, y en poblaciones especiales de pacientes tales como diabéticos o pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Los datos combinados de la fase III han mostrado que el tratamiento con rosuvastatina es eficaz en alcanzar los objetivos determinados por la guía de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (SEA; 1998) en la mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia tipo IIa y IIb (valor inicial medio de C-LDL aproximadamente 4,8 mmol/l); aproximadamente un 80% de los pacientes tratados con 10 mg alcanzaron los niveles objetivo de la SEA de C-LDL (< 3 mmol/l).

En un amplio estudio, 435 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica recibieron desde 20 mg a 80 mg de rosuvastatina según un diseño de escalada de dosis. Todas las dosis mostraron un efecto beneficioso sobre los parámetros lipídicos y en la obtención de los objetivos de tratamiento. Tras la escalada de dosis hasta 40 mg al día (12 semanas de tratamiento), los niveles de C-LDL disminuyeron en un 53%. Un 33% de los pacientes alcanzó los niveles de C-LDL (<3mmol/l) establecidos por la guía de la SEA.

En un ensayo abierto de escalada de dosis, se evaluó la respuesta de 42 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica a rosuvastatina 20 y 40 mg. En la población global del estudio, la reducción media de C-LDL fue del 22%.

#### Combinación rosuvastatina/ezetimiba

##### Eficacia clínica y seguridad

La combinación de rosuvastatina con ezetimiba 10 mg permitió mayor disminución en los niveles del colesterol LDL y permitió que más pacientes alcanzaran los objetivos de colesterol LDL. Esto se ha demostrado en un estudio clínico con 469 pacientes, que fueron asignados aleatoriamente con rosuvastatina sola o en combinación con ezetimiba durante 6 semanas.

La combinación de rosuvastatina /ezetimiba redujo el colesterol LDL significativamente más que la rosuvastatina (3,4 mmol/l frente a 2,8 mmol / l). Otros componentes del perfil de lípidos/lipoproteínas también mejoraron significativamente ( $p < 0,001$ ) con rosuvastatina / ezetimiba. Ambos tratamientos en general fueron bien tolerados.

Otro ensayo clínico de 6 semanas, aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos, evaluó la seguridad y la eficacia de ezetimiba (10 mg) añadida al tratamiento estable con rosuvastatina en comparación con aumentos de la dosis de rosuvastatina de 5 a 10 mg o de 10 a 20 mg.

La población del estudio incluyó 440 sujetos con riesgo moderadamente alto/alto de enfermedad coronaria con niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) más altos que las recomendaciones del Panel III de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol ( $<100$  mg/dl para sujetos con moderadamente alto/alto riesgo sin enfermedad vascular aterosclerótica o  $<70$  mg/dl para sujetos de alto riesgo con enfermedad vascular aterosclerótica). Los datos agrupados demostraron que la ezetimiba añadida al tratamiento estable con 5 mg o 10 mg de rosuvastatina redujo un 21% el colesterol LDL. Por el contrario, la duplicación de la rosuvastatina a 10 mg o 20 mg redujo un 5,7% el colesterol LDL.

Individualmente, la ezetimiba más la rosuvastatina 5 mg redujo el colesterol LDL más que la rosuvastatina 10 mg, y la ezetimiba más la rosuvastatina 10 mg redujo el colesterol LDL más que la rosuvastatina 20 mg. En comparación con la titulación de rosuvastatina, la adición de ezetimiba alcanzó un objetivo significativamente mayor de niveles de colesterol LDL  $<70$  o  $<100$  mg/dl, y  $<70$  mg/dl en todos los sujetos; produjo reducciones significativamente mayores en el colesterol total, lipoproteínas de no alta densidad y apolipoproteína B; y dio lugar a efectos similares en otros parámetros de lípidos. En conclusión, en comparación con la duplicación por aumento de la dosis de rosuvastatina, 10 mg de ezetimibe añadidos al tratamiento estable con 5 mg o 10 mg de rosuvastatina produjeron mayores mejoras en muchos parámetros lipídicos.

Se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, de brazos paralelos, con control activo (LPS15021) en 452 pacientes con hipercolesterolemia primaria y con enfermedad cardiovascular (ECV) de alto riesgo (AR) o muy alto riesgo (MAR) que no estaban adecuadamente controlados con una dosis diaria estable de rosuvastatina de 10 mg o 20 mg o estatina equipotente, sin ningún otro tratamiento modificador de lípidos (TML).

Durante la fase de tratamiento doble ciego de 6 semanas:

- 208 pacientes con AR fueron aleatorizados para recibir rosuvastatina 10 mg más ezetimiba 10 mg en combinación de dosis fija (CDF) (R10/E10,  $n=104$ ) o rosuvastatina 20 mg (R20,  $n=104$ ).
- 244 pacientes con MAR fueron aleatorizados para recibir rosuvastatina 20 mg más ezetimiba 10 mg en CDF (R20/E10,  $n=82$ ) o rosuvastatina 40 mg más ezetimiba 10 mg en CDF (R40/E10,  $n=79$ ) o rosuvastatina 40 mg (R40,  $n=83$ ).

El objetivo principal fue el cambio porcentual en el C-LDL calculado, desde el inicio hasta la semana 6, en la población por intención de tratar modificada (mITT).

En el estrato MAR, el cambio medio de MC (mínimos cuadrados) en C-LDL desde el inicio hasta la semana 6, fue -34,28% para el grupo R40/E10, -26,90% para el grupo R20/E10 y -14,62% para el grupo R40. La superioridad de la CDF (R40/E10 o R20/E10) sobre R40 se demostró con diferencias de medias de MC de -19,66% ( $p < 0,001$ ) y -12,28% ( $p=0,015$ ), respectivamente.

En el estrato AR, también se observó una mayor reducción de C-LDL, desde el inicio hasta la semana 6, para la CDF: cambios medios de MC de -27,02% para el grupo R10 / E10 y -21,82% para el grupo R20. Se

observó una disminución clínicamente relevante del C-LDL para el brazo R10/E10, aunque no se pudo demostrar la superioridad estadística de R10/E10 versus R20 (diferencia de medias de LS de -5,20%;  $p=0,306$ ).

Después de excluir los datos de un participante atípico en el brazo R10/E10, la diferencia en el cambio porcentual de C-LDL, entre los brazos de tratamiento, fue estadísticamente significativa en el estrato AR (la diferencia de media de LS: R10/E10 versus R20 fue: -8,84%;  $p = 0,026$ ).

Los hallazgos generales de seguridad observados en pacientes tratados con las tres concentraciones de Zenon estuvieron en línea con el perfil de seguridad conocido de rosuvastatina y ezetimiba.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Zenon en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del colesterol elevado (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

No hay interacción farmacocinética sustancial entre los dos componentes de este medicamento de dosis fija.

Los valores medios de AUC y  $C_{max}$  para el total de rosuvastatina y ezetimiba no fueron diferentes entre los grupos de monoterapia y administración conjunta de rosuvastatina 10 mg y ezetimiba 10 mg.

### Absorción

#### Ezetimiba

Después de la administración oral, la ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente con un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). Las concentraciones plasmáticas medias máximas ( $C_{max}$ ) se produjeron en el plazo de 1 a 2 horas en el caso del ezetimiba-glucurónido y de 4 a 12 horas en el caso 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.

#### Rosuvastatina

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

### Distribución

#### Ezetimiba

Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido se unen en un 99.7% y un 88 a 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

### Rosuvastatina

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.

Biotransformation

### Ezetimiba

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 especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). La ezetimiba y el ezetimiba-glucurónido 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.

### Rosuvastatina

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-CoA reductasa circulante se atribuye a la rosuvastatina.

Eliminación

### Ezetimiba

Tras la administración oral de ezetimiba marcado con C<sup>14</sup> (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.

### Rosuvastatina

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.

#### *Poblaciones especiales:*

##### Insuficiencia hepática

##### Ezetimiba

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba, el AUC medio de ezetimiba total aumentó en aproximadamente 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child Pugh 5 o 6), en comparación con los sujetos sanos. En un estudio de dosis múltiples durante 14 días (10 mg al día) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child Pugh 7 a 9), el AUC medio de ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No es preciso realizar ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a los efectos desconocidos de un aumento de exposición a la ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación Child Pugh >9), no se recomienda el uso de ezetimiba en estos pacientes (ver sección 4.4).

##### Rosuvastatina

En un estudio llevado a cabo con pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática no existió evidencia de un aumento de la exposición a la rosuvastatina, en pacientes con puntuación Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, dos pacientes con puntuaciones Child-Pugh de 8 y 9 presentaron un aumento de la exposición sistémica de casi 2 veces la de los pacientes con valores más bajos de Child-Pugh. No existe experiencia con pacientes con puntuaciones Child-Pugh superiores a 9.

##### Insuficiencia renal

##### Ezetimiba

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con nefropatía grave ( $n=8$ ;  $CrCl$  media  $\leq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), el AUC medio de 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 los pacientes con insuficiencia renal.

Un paciente adicional de este estudio (postrasplante renal con medicación múltiple que incluía ciclosporina) tuvo una exposición 12 veces mayor a la ezetimiba total.

##### Rosuvastatina

En un estudio llevado a cabo en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal leve a moderada no afectó a las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina ni de su metabolito N-desmetilado. Los pacientes con insuficiencia renal grave ( $CrCl < 30$  ml/min) presentaron un incremento de las concentraciones plasmáticas 3 veces mayor y un incremento de la concentración de metabolito N-desmetilado 9 veces mayor que el de los voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de

rosuvastatina en el estado de equilibrio en pacientes sometidos a hemodiálisis fueron aproximadamente un 50% más elevadas en comparación con voluntarios sanos.

### Edad y sexo

#### Ezetimiba

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son aproximadamente 2 veces más altas en las personas de edad avanzada ( $\geq 65$  años) que en los jóvenes (18 a 45 años). La reducción del C-LDL y el perfil de seguridad son comparables entre los pacientes de edad avanzada y los jóvenes tratados con ezetimiba. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son ligeramente mayores (aproximadamente 20%) en mujeres que en varones. La reducción del C-LDL y el perfil de seguridad son comparables entre hombres y mujeres tratados con ezetimiba. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis según el sexo.

#### Rosuvastatina

La edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos.

### Población pediátrica

#### Ezetimiba

La farmacocinética de ezetimiba es similar en niños (de 6 años de edad o mayores) y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 6 años de edad. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye a pacientes con HFHo, HFH o sitosterolemia.

#### Rosuvastatina

En dos estudios farmacocinéticos con rosuvastatina (administrada como comprimidos) en pacientes pediátricos con hipercolestolemia familiar heterocigótica de 10-17 o 6-17 años de edad (un total de 214 pacientes) se demostró que la exposición en pacientes pediátricos parece comparable o inferior a la de pacientes adultos. La exposición a rosuvastatina fue predecible con respecto a la dosis y el tiempo en un período de 2 años.

### Raza

#### Rosuvastatina

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC medio y en la  $C_{max}$  en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, filipinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásico. Los pacientes indo-asiáticos presentan un aumento de 1,3 veces en el AUC medio y la  $C_{max}$ .

Un análisis farmacocinético de la población no mostró ninguna diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética entre pacientes de raza blanca y de raza negra.

### Polimorfismos genéticos

#### Rosuvastatina

La disposición de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina, involucra a las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) y/o ABCG2 (BCRP) existe un riesgo de exposición aumentada a la rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian con una mayor exposición (AUC) a la rosuvastatina en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Este genotipado específico no está establecido en la práctica clínica, pero se recomienda una dosis diaria menor de rosuvastatina en pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismos.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de coadministración de estatinas y ezetimiba, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente los que se suelen asociar con las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento con estatinas solas. Esto es atribuido a las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en la terapia de administración conjunta. En los estudios clínicos no se produjeron estas interacciones. Las miopatías se produjeron en ratas solamente después de la exposición a dosis que eran varias veces más altas que la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel del AUC para estatinas y de 500 a 2.000 veces el nivel del AUC para los metabolitos activos).

La coadministración de estatinas y ezetimiba no fue teratógena en ratas. En hembras de conejo gestantes se observó un número reducido de deformidades esqueléticas (vértebras caudales y torácicas fusionadas, número reducido de vértebras caudales).

En una serie de valoraciones *in vivo* e *in vitro*, la ezetimiba, administrada sola o conjuntamente con estatinas, no mostró potencial genotóxico.

#### Ezetimiba

Los estudios animales sobre la toxicidad crónica de la ezetimiba no identificaron órganos diana para los efectos tóxicos. En perros tratados durante cuatro semanas con ezetimiba ( $\geq 0,03$  mg/kg/día), la concentración de colesterol en la bilis se multiplicó por 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año en perros que recibieron dosis de hasta 300 mg/kg/día no se observó aumento de la incidencia de colestasis ni otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la importancia de estos datos en seres humanos. No se puede descartar un riesgo litogénico asociado al uso terapéutico de la ezetimiba.

Las pruebas de carcinogenicidad a largo plazo en ezetimiba fueron negativas.

Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra, ni tampoco fue teratógena en ratas o conejos, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. Ezetimiba cruzó la barrera placentaria en ratas y conejas gestantes a las que se administraron dosis repetidas de 1.000 mg/kg/día.

#### Rosuvastatina

Los datos preclínicos muestran que de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos. No se han evaluado ensayos específicos sobre los efectos en canales ERGh. Las reacciones adversas no descritas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron

cambios histopatológicos hepáticos en ratón y rata, probablemente debidos a la acción farmacológica de la rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula biliar en perros, pero no en monos. Además, se observó toxicidad testicular en monos y perros a dosis más altas. La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas y quedó demostrada por la disminución de los tamaños de las camadas, del peso de la camada y de la supervivencia de las crías observados a dosis tóxicas para la madre, en las que los niveles de exposición sistémica fueron muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Zenon 10 mg/10 mg:

*Núcleo:*

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Laurilsulfato de sodio  
Povidona  
Sílice coloidal anhidra  
Croscarmelosa de sodio  
Estearato de magnesio

*Recubrimiento:*

Hipromelosa (E464)  
Macrogol  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco (E553)

Zenon 20 mg/10 mg:

*Núcleo:*

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Laurilsulfato de sodio  
Povidona  
Sílice coloidal anhidra  
Croscarmelosa de sodio  
Estearato de magnesio

*Recubrimiento:*

Hipromelosa (E464)  
Macrogol  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco (E553)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y de la humedad.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de OPA/Al/PVC/Al.

Envases: 10, 15, 30, 60, 90, 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

sanofi-aventis, S.A.

C/ Rosselló i Porcel, 21

08016 Barcelona

España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Zenon 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. Nº Registro: 84121

Zenon 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. Nº Registro: 84122

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Mayo 2019

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Septiembre 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<https://www.aemps.gob.es/>).