

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rovalenze 5 mg/10 mg cápsulas duras
Rovalenze 10 mg/10 mg cápsulas duras
Rovalenze 20 mg/10 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rovalenze 5 mg/10 mg cápsulas duras:

Cada cápsula dura contiene 5 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 10 mg de ezetimiba.

Rovalenze 10 mg/10 mg cápsulas duras:

Cada cápsula dura contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 10 mg de ezetimiba.

Rovalenze 20 mg/10 mg cápsulas duras:

Cada cápsula dura contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 10 mg de ezetimiba.

Excipiente(s) con efecto conocido

Rovalenze 5 mg/10 mg cápsulas duras:

Cada cápsula dura contiene 84,45 mg de lactosa.

Rovalenze 10 mg/10 mg cápsulas duras:

Cada cápsula dura contiene 131,84 mg de lactosa.

Rovalenze 20 mg/10 mg cápsulas duras:

Cada cápsula dura contiene 226,626 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Rovalenze 5 mg/10 mg cápsulas duras son cápsulas de gelatina dura con cuerpo y tapa de color naranja, de aproximadamente 21,8 mm de longitud, rellenas de 1 comprimido recubierto con película de color rosa y 2 comprimidos de color blanco.

Rovalenze 10 mg/10 mg cápsulas duras son cápsulas de gelatina dura con cuerpo y tapa de color amarillo, de aproximadamente 23,3 mm de longitud, rellenas de 2 comprimidos recubiertos con película de color rosa y 2 comprimidos de color blanco.

Rovalenze 20 mg/10 mg cápsulas duras son cápsulas de gelatina dura con tapa de color verde y cuerpo de color blanco, de aproximadamente 23,3 mm de longitud, rellenas de 4 comprimidos recubiertos con película de color rosa y 2 comprimidos de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia primaria

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

Prevención de Eventos Cardiovasculares

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Rosuvastatina/ezetimiba está indicado en pacientes adultos adecuadamente controlados mediante medicamentos monocomponentes administrados por separado a las mismas dosis que la combinación recomendada.

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

La dosis diaria recomendada es de una cápsula de la dosis pautada, con o sin alimentos.

Este medicamento no es adecuado 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.

Rosuvastatina/Ezetimiba 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg y 20 mg/10 mg cápsulas duras no son adecuadas para el tratamiento de pacientes que requieren una dosis de 40 mg de rosuvastatina.

Administración conjunta con secuestrantes de ácidos biliares

Este medicamento debe tomarse ≥ 2 horas antes ó ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg de rosuvastatina en pacientes > 70 años (ver sección 4.4). La combinación a dosis fijas 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 correspondientes, es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada.

Insuficiencia renal

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

La dosis inicial recomendada de rosuvastatina es de 5 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min). La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse medicamentos monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.

El uso de rosuvastatina/ezetimiba en pacientes con insuficiencia renal grave está contraindicado a cualquier dosis (ver secciones 4.3 y 5.2).

Insuficiencia hepática

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

Raza

Se ha observado una exposición sistémica aumentada de rosuvastatina en pacientes de origen asiático (ver secciones 4.4 y 5.2). La dosis inicial recomendada es de 5 mg de rosuvastatina para pacientes de origen asiático. La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse medicamentos monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.

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 específicos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de rosuvastatina/ezetimiba.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

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

Terapia concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida rhabdomiólisis) aumenta cuando rosuvastatina/ezetimiba se administra concomitantemente con ciertos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de rosuvastatina debido a interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir; (ver secciones 4.4 y 4.5).

Siempre que sea posible, debe considerarse una medicación alternativa y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con rosuvastatina/ezetimiba. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con rosuvastatina/ezetimiba, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de rosuvastatina/ezetimiba (ver sección 4.5).

Forma de administración

Vía oral.

Rosuvastatina/ezetimiba debe tomarse una vez al día a la misma hora del día con o sin alimentos.

La cápsula debe tragarse entera con un vaso de agua.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina, ezetimiba) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere 3 veces el límite superior normal (LSN) (ver sección 4.4).
- Embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados (ver sección 4.6).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml / min) (ver sección 5.2).
- En pacientes con miopatía (ver sección 4.4).
- En pacientes que reciben ciclosporina concomitante. (Ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

- En pacientes que reciben una combinación concomitante de sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir (ver sección 4.5).

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.

Se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis en la experiencia poscomercialización con ezetimiba. No obstante, la rabdomiólisis se ha comunicado en muy raras ocasiones con ezetimiba en monoterapia y también en muy raras ocasiones con la adición de ezetimiba a otros fármacos con una conocida asociación con el aumento del riesgo de rabdomiólisis.

Si se sospecha la miopatía basándose en los síntomas musculares o se confirma por medio del nivel de creatina cinasa, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ezetimiba, cualquier estatina y con cualquier medicamento con asociación conocida con el aumento del riesgo de rabdomiólisis. Se debe advertir a todos los pacientes que inicien el tratamiento del riesgo de miopatía y se les debe indicar que comuniquen cuanto antes cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad a la presión o debilidad muscular injustificada (ver sección 4.8).

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

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina/ezetimiba debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a miopatía/rabdomiólisis. Tales factores incluyen:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial 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 de fibratos

En estos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($> 5x$ LSN) no se deberá 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 ($> 5x$ LSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son $\leq 5x$ LSN), debe interrumpirse el tratamiento. 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/ezetimiba y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de rosuvastatina/ezetimiba con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones.

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

Efectos hepáticos

En ensayos controlados con pacientes que estaban recibiendo ezetimiba y una estatina conjuntamente, se observaron elevaciones consecutivas de transaminasas (≥ 3 veces el límite superior normal [LSN]).

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina y 3 meses después de iniciarlo. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con este medicamento.

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

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, en los que fue 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).

Ácido fusídico

No debe coadministrarse rosuvastatina/ezetimiba con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o antes de que hayan transcurrido 7 días desde la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En aquellos pacientes en los que el uso de ácido fusídico es esencial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas durante el tiempo que dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rhabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas de forma combinada (ver sección 4.5). Debe recomendarse al paciente que pida inmediatamente consejo médico si experimenta cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad musculares.

El tratamiento con estatinas podrá reintroducirse una vez que hayan pasado 7 días desde la última

dosis de ácido fusídico.

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

Raza

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

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 rosuvastatina/ezetimiba 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/ezetimiba 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/ezetimiba (ver secciones 4.2 y 4.5).

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.

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/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínica 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.

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba administrada con fibratos. Si se sospecha de la presencia de colelitiasis en un paciente tratado con rosuvastatina/ezetimiba y fenofibrato, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar y se debe interrumpir este tratamiento (ver secciones 4.5 y 4.8).

Anticoagulantes

Si rosuvastatina/ezetimiba se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe ser vigilado adecuadamente (ver sección 4.5).

Ciclosporina

Ver secciones 4.3 y 4.5.

Población pediátrica

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

Enfermedad hepática y alcohol

Rosuvastatina/ezetimiba debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con la rosuvastatina, incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que podrían 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 les debe vigilar de cerca. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender la administración de rosuvastatina/ezetimiba de inmediato y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SJS o DRESS con el uso de rosuvastatina/ezetimiba, el tratamiento con rosuvastatina/ezetimiba no debe reiniciarse en este paciente en ningún momento.

Miastenia o miastenia ocular

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). Rosuvastatina/ezetimiba 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.

Advertencias sobre los excipientes

Las cápsulas de Rovalenze contienen 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.

Rovalenze contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula, es decir, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Contraindicaciones

Ciclosporina: rosuvastatina/ezetimiba está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (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 sección 4.3). 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

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 sección 4.5 Tabla). Por ejemplo, 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_{max} . 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).

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/ezetimiba 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).

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: 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.

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 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.

Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico.

El riesgo de miopatías, incluida la rhabdomiolisis, 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 rhabdomiolisis (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

Antiácidos: 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.

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.

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_{max} de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

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 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.

Antagonistas de la vitamina K: 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 Índice Normalizado Internacional (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.

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 rosuvastatina/ezetimiba se añade a la warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a la fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente (ver sección 4.4).

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).

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 C-LDL que se consigue al añadir ezetimiba al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción (ver sección 4.2).

Ezetimiba/rosuvastatina: El uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina y 10 mg de ezetimiba

produjo un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (Ver Tabla 1). No se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de efectos adversos, entre rosuvastatina y ezetimiba (ver sección 4.4).

Ticagrelor: Ticagrelor puede causar insuficiencia renal y puede afectar la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. En algunos casos, la coadministración de ticagrelor y rosuvastatina condujo a una disminución de la función renal, aumento del nivel de CPK y rabdomiólisis. Se recomienda la función renal y el control de la CPK mientras se usa ticagrelor y rosuvastatina de forma concomitante.

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.

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver Tabla a continuación):

Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis. Empezar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más.

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

Aumento de 2 veces o más de 2 veces en el AUC de rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de rosuvastatina	Variaciones del AUC de rosuvastatina *
Sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días	Dosis única de 10 mg	7,4 -veces ↑
Ciclosporina 75 mg a 200 mg, 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	7,1- veces ↑
Darolutamida 600 mg, 2 veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	5,2- veces ↑
Regorafenib 160 mg, una vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	3,8- veces ↑
Atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg, 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	3,1- veces ↑
Velpatasvir 100 mg una vez al día	10 mg, dosis única	2,7- veces ↑

Ombitasvir 25 mg / paritaprevir 150 mg / ritonavir 100 mg una vez al día / dasabuvir 400 mg. 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6- veces ↑
Grazoprevir 200 mg / elbasvir 50 mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3- veces ↑
Glecaprevir 400 mg / pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	5 mg una vez al día, 7 días	2,2- veces ↑
Lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg BID, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	2,1- veces ↑
Clopidogrel 300 mg de carga, seguido de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	2- veces ↑
Aumento de menos del doble del AUC de rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de rosuvastatina	Variaciones del AUC de rosuvastatina *
Gemfibrozilo 600 mg, 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	1,9- veces ↑
Eltrombopag 75 mg una vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	1,6- veces ↑
Darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg , 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	1,5- veces ↑
Tipranavir 500 mg / ritonavir 200 mg , 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	1,4- veces ↑
Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	1,4- veces ↑
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	1,4- veces ↑**
Ezetimiba 10 mg una vez al día, 14 días	10 mg 1 vez al día, 14 días	1,2- veces ↑**
Disminución del AUC de rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de rosuvastatina	Variaciones del AUC de rosuvastatina *
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	20% ↓
Baicalina 50 mg, 3 veces al día, 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.

AUC = área bajo la curva

Las siguientes combinaciones de medicamentos no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la relación AUC de rosuvastatina en la coadministración:

Aleglitazar 0,3 mg en dosis de 7 días; Fenofibrato 67 mg, tres veces al día durante 7 días; fluconazol 200 mg una vez al día, durante 11 días; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día, durante 8

días; ketoconazol 200 mg dos veces al día, durante 7 días; rifampicina 450 mg, una vez al día, durante 7 días; silimarina 140 mg, tres veces al día, durante 5 días.

La combinación no es adecuada para el tratamiento en 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 correspondientes es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada.

Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Rosuvastatina/ezetimiba está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.3). Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

Embarazo

Rosuvastatina:

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 rosuvastatina/ezetimiba, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

Ezetimiba:

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).

Lactancia

Rosuvastatina:

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

Ezetimiba:

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.

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 (ver sección 5.3). La rosuvastatina a 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

La influencia de las cápsulas de rosuvastatina/ ezetimiba sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de la rosuvastatina y/o la ezetimiba 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 con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 2: Reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			trombocitopenia ²		trombocitopenia ⁵
Trastornos del sistema inmunológico			reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema ²		hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxia y angioedema) ⁵
Trastornos endocrinos	diabetes mellitus ^{1, 2}				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		disminución del apetito ³			
Trastornos psiquiátricos					depresión ^{2,5}

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	cefalea ^{2,4} , mareos ²	parestesia ⁴		polineuropatía ² , pérdida de memoria ²	neuropatía periférica ² Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas ²), mareos ⁵ ; parestesia ⁵ Miastenia grave
Trastornos vasculares		sofocos ³ ; hipertensión ³			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos ³			tos ² ; disnea ^{2,5}
Trastornos gastrointestinales	estreñimiento ² , náuseas ² , dolor abdominal ^{2,3} diarrea ³ ; flatulencia ³	dispepsia ³ ; reflujo gastroesofágico ³ ; náuseas ³ , sequedad de boca ⁴ ; gastritis ⁴	pancreatitis ²		diarrea ² pancreatitis ⁵ ; estreñimiento ⁵
Trastornos hepatobiliares			aumento de las transaminasas hepáticas ²	ictericia ² , hepatitis ²	hepatitis ⁵ , colelitiasis ⁵ , colecistitis ⁵
Trastornos oculares					Miastenia ocular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		prurito ^{2,4} , exantema ^{2,4} , urticaria ^{2,4}			síndrome de Stevens-Johnson ² ; eritema multiforme ⁵ ; Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ² eritema multiforme ³

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	mialgia ^{2,4}	artralgia ³ ; espasmos musculares ³ ; dolor en el cuello ³ , dolor de espalda ⁴ ; debilidad muscular ⁴ ; dolor en las extremidades ⁴	miopatía (incluida miositis) ² , rabdomiólisis ² , síndrome tipo lupus ² , rotura muscular ²	artralgia ²	miopatía necrotizante inmunomediada ² , alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura ² ; artralgia ⁵ , mialgia ⁵ ; miopatía/rabdomiólisis ⁵ (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios				hematuria ²	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				ginecomastia ²	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia ² fatiga ³	dolor en el pecho ³ , dolor ³ , astenia ³ ; edema periférico ⁴			edema ² , astenia ⁵
Exploraciones complementarias	niveles aumentados de ALT y/o AST ⁴	niveles aumentados de ALT y/o AST ³ ; aumento de la CPK en sangre ³ ; aumento de la gamma-glutamilttransferasa ³ ; pruebas de función hepática anormales ³			

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

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

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

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

⁵ Reacciones adversas adicionales de ezetimiba notificadas en la experiencia posterior a la comercialización. Dado que estas experiencias adversas se han identificado a partir de informes espontáneos, se desconocen sus verdaderas frecuencias y no es posible estimarlas.

Se han informado los siguientes eventos adversos con algunas estatinas:

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

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

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 menor 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 posterior a la 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 (>5 xLSN), 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 dosis dependiente 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 de rosuvastatina.

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 X 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 rosuvastatina/ezetimiba en niños de menores de 18 años (ver sección 5.1).

Rosuvastatina:

En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observaron elevaciones de la creatina cinasa > 10 x LSN y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio físico o del aumento de la actividad física con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y en adolescentes que en adultos.

Ezetimiba:

Pacientes pediátricos (entre 6 y 17 años de edad)

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 (≥ 3 x 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 (≥ 10 x 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 (≥ 3 X 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 (≥ 10 X 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.

4.9. Sobredosis

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis con rosuvastatina.

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.

Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte. 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: agentes modificadores de lípidos; Inhibidores de la HMG-coA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de lípidos, Código ATC: C10BA06

Mecanismo de acción

Rosuvastatina

La rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo 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.

Ezetimiba

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

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

Efectos farmacodinámicos

Rosuvastatina

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 3). La rosuvastatina también disminuye las proporciones de C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

Tabla 3: Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb) (porcentaje medio de cambio ajustado por el valor basal)

Dosis	N	C-LDL	C-total	C-HDL	TG	C-noHDL	ApoB	ApoA1
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4

20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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.

Ezetimiba

Se realizó una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimiba para inhibir la absorción de colesterol. Ezetimiba inhibió la absorción de colesterol [14C] sin efecto sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol o vitaminas liposolubles A y D.

Coadministración de rosuvastatina y ezetimiba

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

La administración de la combinación de estatina / ezetimiba es eficaz para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria y antecedentes de eventos de Síndrome Coronario Agudo (SCA).

Eficacia clínica y de seguridad

En un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego, en grupos paralelos, de 6 semanas de duración se evaluó la eficacia y seguridad de la ezetimiba (10 mg) añadida a un tratamiento estable con rosuvastatina en comparación con aumentos de la dosis de la rosuvastatina desde los 5 a los 10 mg o desde los 10 a los 20 mg (n = 440). 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 (la diferencia entre grupos fue del 15,2%, p < 0,001). Individualmente, la ezetimiba más la rosuvastatina 5 mg redujo el colesterol LDL más que la rosuvastatina 10 mg (diferencia del 12,3%, p < 0,001) y la ezetimiba más la rosuvastatina 10 mg redujo el colesterol LDL más que la rosuvastatina 20 mg (diferencia del 17,5%, p < 0,001).

Se diseñó un estudio aleatorizado de 6 semanas para investigar la eficacia y la seguridad de la rosuvastatina 40 mg sola o combinada con la ezetimiba 10 mg en pacientes con riesgo alto de cardiopatía coronaria (n=469). Un número significativamente mayor de pacientes tratados con rosuvastatina/ezetimiba que con rosuvastatina sola alcanzaron su objetivo de colesterol LDL ATP III (< 100 mg/dl, 94,0% frente al 79,1%; p < 0,001). La rosuvastatina 40 mg fue eficaz para mejorar el perfil de lípidos aterógenos en esta población de alto riesgo.

En un estudio aleatorizado, abierto, de 12 semanas, se investigó el nivel de reducción del LDL en cada grupo de tratamiento (rosuvastatina 10 mg más ezetimiba 10 mg, rosuvastatina 20 mg/ezetimiba 10 mg, simvastatina 40/ezetimiba 10 mg, simvastatina 80/ezetimiba 10 mg). La reducción con respecto al valor basal con las combinaciones de rosuvastatina en dosis baja fue del 59,7%, significativamente superior a las combinaciones de dosis baja de simvastatina, del 55,2% (p < 0,05). El tratamiento con dosis alta de rosuvastatina combinada redujo un 63,5% el colesterol LDL en comparación con el 57,4% observado con la combinación de simvastatina en dosis alta (p < 0,001).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de presentar los resultados de los ensayos realizados con este medicamento 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

Terapia de combinación de rosuvastatina y ezetimiba

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

Rosuvastatina

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

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

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

Eliminación: aproximadamente un 90 % de la rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina. Aproximadamente el 5% se excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7 %).

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

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

Poblaciones especiales

Edad y sexo: la edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos. La exposición en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica parece ser similar o inferior que en pacientes adultos con dislipemia (ver “Población pediátrica” más adelante).

Raza: 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 diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética entre pacientes de raza blanca y de raza negra.

Insuficiencia renal: 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 tres veces mayor y un incremento de la concentración de metabolito N-desmetilado nueve 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.

Insuficiencia hepática: 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 dos veces la de los pacientes con valores más bajos de Child-Pugh.

No existe experiencia con pacientes con puntuaciones Child-Pugh superiores a 9.

Polimorfismos genéticos: 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/ezetimiba en pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismos.

Población pediátrica: en dos estudios farmacocinéticos con rosuvastatina (administrada como comprimidos) en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia 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.

Ezetimiba

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

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

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

Biotransformación: ezetimiba se metaboliza principalmente en el intestino delgado y el hígado mediante conjugación glucurónida (una reacción de fase II) con posterior excreción biliar. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). La ezetimiba y el ezetimibaglucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco detectados en el plasma, los cuales constituyen aproximadamente del 10 al 20% y del 80 al 90% del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto la ezetimiba como el ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma con evidencia de un importante reciclado enterohepático. La semivida de la ezetimiba y el ezetimiba- glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Eliminación: tras la administración oral de ezetimiba marcado con C¹⁴ (20 mg) a humanos, la ezetimiba total supuso aproximadamente un 93% de la radiactividad total en el plasma.

Aproximadamente un 78% y un 11% de la radiactividad administrada se recuperaron en las heces y la orina, respectivamente, durante un periodo de recogida de 10 días. Después de 48 horas, no hubo

niveles detectables de radiactividad en el plasma.

Poblaciones especiales

Edad y sexo: Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son aproximadamente 2 veces más altas en los ancianos (≥ 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 ancianos y jóvenes tratados con ezetimiba. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

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 los pacientes ancianos y jóvenes tratados con ezetimiba. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis según el sexo.

Insuficiencia renal: después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con nefropatía grave ($n=8$; CrCl media ≤ 30 ml/min/1,73m²), 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 de este estudio (postrasplante renal con medicación múltiple que incluía ciclosporina) tuvo una exposición 12 veces mayor a la ezetimiba total.

Insuficiencia hepática: 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 ó 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 Rosuvastatina/ezetimiba en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica: la farmacocinética de ezetimiba es similar en niños ≥ 6 años de edad 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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de coadministración de ezetimiba y estatinas, 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).

En una serie de ensayos *in vivo* e *in vitro*, la ezetimiba, administrada sola o conjuntamente con estatinas, no mostró potencial genotóxico. Las pruebas de carcinogenicidad a largo plazo sobre la ezetimiba fueron negativas.

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

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.

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 coleditiasis 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.

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. La coadministración de ezetimiba y lovastatina causó efectos embriofetales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Lactosa monohidrato
Hipromelosa
Croscarmelosa sódica
Laurilsulfato de sodio
Celulosa microcristalina
Fumarato de estearilo y sodio
Lactosa
Crospovidona
Talco
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento:

Lactosa monohidrato
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina
Óxido de hierro rojo (E172)

Composición de la cápsula:

Rovalenze 5 mg/ 10 mg

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Rovalenze 10 mg/ 10 mg
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Rovalenze 20 mg/ 10 mg
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Indigotina (E132)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Rovalenze 5 mg / 10 mg: envases de 30 cápsulas en blísteres de OPA / PVC / Alu.
Rovalenze 10 mg / 10 mg: envases de 30 cápsulas en blísteres de OPA / PVC / Alu.
Rovalenze 20 mg / 10 mg: envases de 30 cápsulas en blísteres de OPA / PVC / Alu.

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

Tecnimed España Industria Farmacéutica, S.A.
Avda. de Bruselas, 13, 3º D. Edificio América. Polígono Arroyo de la Vega,
28108 Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2023

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