

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ateroger 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ateroger 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina de calcio) y 10 mg de ezetimiba.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Ateroger 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimido recubierto con película con forma ovalada y de color rosa, de 13 mm de longitud y 11 mm de ancho, marcado con “L7” en una cara y liso por la otra cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

##### Hipercolesterolemia

Ateroger está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria como terapia sustitutiva en pacientes adultos controlados adecuadamente con los monocomponentes administrados de forma concomitante al mismo nivel de dosis que la combinación a dosis fija, pero como medicamentos separados.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

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

Ateroger puede administrarse en dosis de 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg a 20 mg/10 mg o 40 mg/10 mg. La dosis recomendada es un comprimido recubierto con película de la dosis determinada al día, con o sin alimento.

Ateroger no es adecuado para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento se debe realizar únicamente con los componentes en monoterapia y después de establecer las dosis apropiadas, es posible cambiar a la combinación a dosis fija de la dosis adecuada.

El tratamiento debe individualizarse según los niveles deseados de lípidos, el objetivo recomendado del tratamiento y la respuesta del paciente. Se puede realizar un ajuste de la dosis después de 4 semanas cuando sea necesario.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Ateroger en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 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 de > 70 años (ver sección 4.4). La combinación a dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento se debe realizar únicamente con los componentes en monoterapia y después de establecer las dosis apropiadas, es posible cambiar a la combinación a dosis fija de la potencia adecuada.

### *Insuficiencia renal*

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

La dosis inicial recomendada es rosuvastatina 5 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min). La combinación a dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento se debe realizar únicamente con los componentes en monoterapia y después de establecer las dosis apropiadas, es posible cambiar a la combinación a dosis fija de la potencia adecuada.

El uso de Ateroger 40 mg/10 mg está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada (ver sección 4.3).

El uso de Ateroger a cualquier dosis está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (ver las secciones 4.3 y 5.2).

### *Insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación 5 a 6 de Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento con Ateroger en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación 7 a 9 de Child-Pugh) o grave (puntuación > 9 de Child-Pugh) (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Ateroger está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

### *Raza*

Se ha observado una mayor exposición sistémica a rosuvastatina en personas asiáticas (ver las secciones 4.4 y 5.2). La dosis inicial recomendada de rosuvastatina es de 5 mg para pacientes con ascendencia asiática. La combinación a dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento se debe realizar únicamente con los componentes en monoterapia y después de establecer las dosis apropiadas, es posible cambiar a la combinación a dosis fija de la potencia adecuada.

Ateroger 40 mg/10 mg está contraindicado en estos pacientes (ver las secciones 4.3 y 5.2).

### *Polimorfismos genéticos*

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos (genotipos de SLCO1B1 [OATP1B1] c.521CC y ABCG2 [BCRP] c.421AA) puede conducir a una mayor exposición a rosuvastatina (ver sección 5.2). En el caso de pacientes que se sabe tienen dichos tipos específicos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria más baja de Ateroger.

### *Dosis en pacientes con factores predisponentes a miopatía*

La dosis inicial recomendada de rosuvastatina es de 5 mg en pacientes con factores predisponentes a miopatía (ver sección 4.4). La combinación a dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento se debe realizar únicamente con los componentes en monoterapia y después de establecer las dosis apropiadas, es posible cambiar a la combinación a dosis fija de la concentración adecuada.

Ateroger 40 mg/10 mg está contraindicado en alguno de estos pacientes (ver sección 4.3).

### *Tratamientos concomitantes*

Rosuvastatina es sustrato de varias proteínas transportadoras (p. ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluido rabiomilosis) es mayor cuando Ateroger se administra de forma concomitante con

determinados medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa que incluyen combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir; ver las secciones 4.4 y 4.5).

Siempre que sea posible, se deben considerar medicamentos alternativos y, si es necesario, considerar la interrupción temporal del tratamiento con Ateroger. En situaciones en las que la administración concomitante de estos medicamentos con Ateroger sea inevitable, se debe considerar cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes de la dosis de rosuvastatina (ver sección 4.5).

Administración concomitante con secuestradores de ácidos biliares  
Ateroger se debe tomar  $\geq 2$  horas antes o  $\geq 4$  horas después de la administración de un secuestrador de ácidos biliares (ver sección 4.5).

#### Forma de administración

Vía oral.

Ateroger deberá tomarse una vez al día a la misma hora con o sin alimento.

El comprimido recubierto con película debe tragarse entero con un poco de agua.

### **4.3 Contraindicaciones**

Ateroger está contraindicado

- En pacientes con hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina, ezetimiba) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- En pacientes con enfermedad hepática activa, incluidas elevaciones persistentes e inexplicables de los niveles de transaminasas séricas y cualquier elevación de los niveles de transaminasas séricas que exceda 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (ver sección 4.4).
- Durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados (ver sección 4.6).
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min) (ver sección 5.2).
- En pacientes con miopatía (ver sección 4.4).
- En pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con ciclosporina (ver sección 4.5).
- En pacientes que estén recibiendo de forma concomitante tratamiento de combinación con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).

Ateroger 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película está contraindicado en pacientes con factores predisponentes para miopatía/rabdomiolisis. Entre estos factores se incluyen:

- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina  $< 60$  ml/min).
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Antecedentes de toxicidad muscular con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa o fibrato.
- Abuso del alcohol.
- Situaciones en las que puede producirse un aumento en los niveles plasmáticos.
- Pacientes asiáticos.
- Uso concomitante de fibratos.

(Ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

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

#### Efectos sobre músculo esquelético

Se han notificado efectos sobre el músculo esquelético como mialgia, miopatía y, en raras ocasiones, rabdomiolisis, en pacientes tratados con rosuvastatina a todas las dosis y, especialmente, con dosis > 20 mg. Al igual que ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia notificada de rabdomiolisis asociada a rosuvastatina en su uso poscomercialización es mayor con la dosis de 40 mg. En la experiencia poscomercialización con ezetimiba, se han notificado casos de miopatía y rabdomiolisis. No obstante, se ha notificado rabdomiolisis en muy raras ocasiones con el tratamiento en monoterapia con ezetimiba y también en muy raras ocasiones cuando se añade ezetimiba a otros fármacos que se sabe se asocian a un aumento del riesgo de rabdomiolisis.

Si se sospecha de miopatía debido a síntomas musculares o esta se confirma debido a niveles de creatina quinasa (CK) > 5 veces el LSN, el paciente deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento concomitante con ezetimiba, cualquier estatina y cualquiera de estos fármacos que se sabe se asocian con un aumento del riesgo de rabdomiolisis. Se debe advertir a todos los pacientes que inicien el tratamiento del riesgo de miopatía e indicarles que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, dolor a la palpación o debilidad (ver sección 4.8).

#### Medición de la creatina quinasa

No se deben medir los niveles de creatina quinasa (CK) tras un ejercicio extenuante o en presencia de una causa alternativa razonable de aumento de la CK, ya que podría confundir la interpretación de los resultados.

Si los niveles de CK están significativamente elevados al inicio del tratamiento (> 5 veces el LSN) deberá realizarse una prueba de confirmación antes de 5-7 días. Si la repetición de la prueba permite confirmar un nivel inicial de CK > 5 veces el LSN no debe iniciarse el tratamiento.

#### Antes del tratamiento

Ateroger, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, debe prescribirse con precaución en pacientes con factores predisponentes a miopatía/rabdomiolisis. Entre estos factores se incluyen:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Antecedentes de toxicidad muscular con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa o fibrato.
- Abuso del alcohol.
- Edad > 70 años.
- Situaciones en las que puede producirse un aumento en los niveles plasmáticos (ver las secciones 4.2, 4.5 y 5.2).
- Uso concomitante de fibratos.

En estos pacientes debe considerarse el riesgo del tratamiento en relación con el posible beneficio y se recomienda un seguimiento clínico. Si los niveles de CK están significativamente elevados al inicio del tratamiento (> 5 veces el LSN), no deberá iniciarse el tratamiento.

#### Durante el tratamiento

Se pedirá a los pacientes que comuniquen de inmediato si sienten dolor muscular, debilidad o calambres inexplicables, especialmente si van asociados a malestar o fiebre. En estos pacientes se deben determinar los niveles de CK. Se interrumpirá el tratamiento si los niveles de CK están notablemente elevados (> 5 veces el LSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan molestias diarias (incluso si los niveles de CK son < 5 veces el LSN). No está justificado un control rutinario de los niveles de CK en pacientes asintomáticos.

Se han producido casos muy raros de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida rosuvastatina. La MNIM se caracteriza a nivel clínico por debilidad muscular proximal y elevación de los niveles séricos de creatina quinasa, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

No hay evidencias procedentes de ensayos clínicos de aumento de los efectos sobre músculo esquelético en el pequeño número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. No obstante, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes tratados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fíbrico como gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, azoles antifúngicos, inhibidores de proteasas y antibióticos macrólidos. 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 Ateroger y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos mediante el uso combinado de Ateroger con fibratos o niacina deberá sopesarse cuidadosamente frente a los posibles riesgos de estas combinaciones. Ateroger con la dosis de 40 mg de rosuvastatina está contraindicado con el uso concomitante de un fibrato (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Ateroger no debe utilizarse en ningún paciente con una afección aguda grave que sugiera miopatía o predisponga al desarrollo de insuficiencia renal derivada de rabdomiolisis (p. ej., sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, trastornos metabólicos, endocrinos y de electrolitos graves o convulsiones no controladas).

#### Efectos hepáticos

En ensayos controlados de administración concomitante en pacientes tratados con ezetimiba y una estatina, se observaron elevaciones secuenciales de los niveles de transaminasas ( $\geq 3$  veces el límite superior de la normalidad [LSN]).

Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes y a los 3 meses del inicio del tratamiento con rosuvastatina. Debe interrumpirse el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis si los niveles de transaminasas séricas están por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad. La incidencia notificada de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en transaminasas hepáticas elevadas) durante el uso poscomercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

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

Debido a los efectos desconocidos del aumento de la exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda el tratamiento con Ateroger (ver sección 5.2).

#### Enfermedad hepática y alcohol

Ateroger debe utilizarse con precaución en pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática.

#### Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante una prueba con tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con las dosis más altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea un factor pronóstico de enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 4.8).

La incidencia notificada de acontecimientos renales graves durante su uso poscomercialización es mayor con la dosis de 40 mg de rosuvastatina. Debe considerarse una evaluación de la función renal durante el seguimiento de rutina de los pacientes tratados con dosis de 40 mg de rosuvastatina.

#### Reacciones cutáneas adversas graves

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves con rosuvastatina entre la que se incluyen síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o incluso mortales. En el momento de la prescripción se debe informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y se les vigilará de cerca. Si aparecen signos y síntomas que sugieran la aparición de esta reacción, se debe suspender el tratamiento con Ateroger inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS debida al tratamiento con Ateroger, no se debe reiniciar el tratamiento del paciente con este medicamento en ningún momento.

#### Ácido fusídico

Ateroger no debe administrarse de forma concomitante con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la suspensión del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, deberá suspenderse el tratamiento con estatinas durante todo el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluso algunos mortales) en

pacientes que estaban recibiendo de forma concomitante ácido fusídico y estatinas (ver sección 4.5). Se aconsejará al paciente que consulte inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

El tratamiento con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesario un tratamiento prolongado con ácido fusídico, por ejemplo, en caso de infecciones graves, la necesidad de administración concomitante de Ateroger y ácido fusídico se considerará solo en casos particulares y bajo estrecha supervisión médica.

#### Inhibidores de la proteasa

Se ha observado un aumento de la exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes que estaban recibiendo este medicamento de forma concomitante con diversos inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Deberá tenerse en cuenta tanto el beneficio de la reducción de lípidos debido al uso de Ateroger en pacientes con infección por VIH que estén recibiendo inhibidores de la proteasa como la posibilidad de un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina cuando se inicia el tratamiento con rosuvastatina y el aumento de la dosis en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con determinados inhibidores de la proteasa, a menos que se realice un ajuste de la dosis (ver las secciones 4.2 y 4.5).

#### Fibratos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ezetimiba cuando se administra con fibratos.

Si hay sospecha de colelitiasis en un paciente en tratamiento con Ateroger y fenofibrato, están indicadas las exploraciones complementarias de la vesícula biliar y deberá interrumpirse este tratamiento (ver las secciones 4.5 y 4.8).

Ateroger con la dosis de 40 mg de rosuvastatina está contraindicado con el uso concomitante de un fibrato (ver las secciones 4.3 y 4.5).

#### Anticoagulantes

Si se añade Ateroger al tratamiento con warfarina (otro anticoagulante cumarínico) o fluindiona, deberá realizarse un seguimiento adecuado del índice internacional normalizado (INR) (ver sección 4.5).

#### Ciclosporina

Ver las secciones 4.3 y 4.5.

#### Raza

Los estudios farmacocinéticos de rosuvastatina muestran un aumento de la exposición en sujetos asiáticos en comparación con los de raza blanca (ver las secciones 4.2 y 5.2).

#### Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente durante un tratamiento prolongado (ver sección 4.8). Los síntomas pueden ser 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, deberá suspenderse el tratamiento con la estatina.

#### Diabetes mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas, como clase farmacológica, eleva la glucemia y, en algunos pacientes con alto riesgo de padecer diabetes en el futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia que requiere una atención formal para la diabetes. No obstante, este riesgo se ve compensado por la reducción del riesgo vascular con las estatinas y, por tanto, no debe ser motivo para interrumpir el tratamiento con las estatinas. Se realizará un seguimiento tanto clínico como bioquímico de los pacientes que presenten riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos en suero elevados e hipertensión) según las directrices nacionales.

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

### Miastenia grave

En algunos casos, se ha notificado que las estatinas inducen miastenia grave o miastenia ocular *de novo* o su agravamiento (ver sección 4.8). Debe interrumpirse el tratamiento con Ateroger en caso de agravamiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administra de nuevo la misma estatina u otra diferente.

### Población pediátrica

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

### Excipiente

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

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

### Contraindicaciones

#### Ciclosporina:

Durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron de media 7 veces más altos que los observados en voluntarios sanos (ver tabla 1).

La administración concomitante no afectaba a las concentraciones plasmáticas de ciclosporina.

Está contraindicada la administración concomitante de Ateroger con ciclosporina (ver sección 4.3).

En un estudio en ocho pacientes sometidos a trasplante renal con aclaramiento de creatinina > 50 ml/min tratados con una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba daba lugar a un aumento de 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) en la media del AUC para ezetimiba total en comparación con una población control sana, que recibían solo ezetimiba, procedentes de otro estudio (n = 17). En un estudio diferente, un paciente sometido a trasplante renal con insuficiencia renal grave que estaba recibiendo ciclosporina y otros medicamentos, mostró una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total en comparación con los correspondientes controles que recibieron solo ezetimiba. En un estudio cruzado con dos periodos realizado en 12 sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una única dosis de 100 mg de ciclosporina el día 7 daba lugar a un aumento medio del 15 % en el AUC de ciclosporina (intervalo: disminución del 10 % a aumento del 51 %) en comparación con una única dosis de 100 mg de ciclosporina en monoterapia. No se ha realizado ningún estudio controlado sobre los efectos de la administración concomitante con ezetimiba sobre la exposición a ciclosporina en pacientes de trasplante renal.

#### Fibratos:

La dosis de 40 mg de rosuvastatina está contraindicado con el uso concomitante de un fibrato (ver las secciones 4.3 y 4.4).

### Combinaciones no recomendadas

#### Inhibidores de la proteasa:

Aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de inhibidores de la proteasa puede aumentar considerablemente la exposición a rosuvastatina (ver tabla 1). Por ejemplo, en un estudio de farmacocinética, la administración conjunta de 10 mg de rosuvastatina y un producto de combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir) en voluntarios sanos, se asoció a un aumento de aproximadamente tres y siete veces en el AUC y la C<sub>máx</sub>, respectivamente. Puede considerarse el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras una cuidadosa evaluación de los ajustes de la dosis de rosuvastatina según el aumento esperado de la exposición a rosuvastatina (ver las secciones 4.2, 4.4, y la tabla 1 de 4.5). La combinación no es adecuada para el tratamiento inicial.

El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, se deben realizar solo con los componentes en monoterapia y después de establecer las dosis apropiadas, es posible cambiar a la combinación a dosis fija de la potencia adecuada.

#### Inhibidores de proteínas transportadoras:

Rosuvastatina es sustrato de determinadas proteínas transportadoras como el transportado de captación hepático OATP1B1 y el transportador de salida BCRP. La administración concomitante de Ateroger con medicamentos que son inhibidores de estas proteínas transportadoras puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y un aumento del riesgo de miopatía (ver las secciones 4.2, 4.4 y la tabla 1 de 4.5).

#### Gemfibrozilo y otros fármacos hipolipemiantes:

El uso concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo dio lugar a un aumento de 2 veces en la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC (ver sección 4.4). La administración concomitante con fenofibrato o gemfibrozilo aumentó ligeramente las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente). Basándose en los datos de estudios de interacción específicos no se prevén interacciones farmacocinéticas relevantes entre rosuvastatina y fenofibrato, no obstante, pueden producirse una interacción farmacodinámica.

Gemfibrozilo, fenofibrato y otros fibratos y dosis de hipolipemiantes ( $\geq 1$  g/día) de niacina (ácido nicotínico) aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ya que puede producir miopatía cuando se administran en monoterapia. Ateroger con la dosis de 40 mg de rosuvastatina está contraindicado con el uso concomitante de un fibrato (ver las secciones 4.3 y 4.4). Estos pacientes deberían empezar también con la dosis de 5 mg.

En pacientes en tratamiento con fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben ser conscientes del posible riesgo de colelitiasis y de la enfermedad de la vesícula biliar (ver las secciones 4.4 y 4.8). Si hay sospecha de colelitiasis en un paciente en tratamiento con ezetimiba y fenofibrato, están indicadas las exploraciones complementarias de la vesícula biliar y el tratamiento debería suspenderse (ver sección 4.8). No se ha estudiado la administración concomitante de ezetimiba con otros fibratos. Los fibratos puede aumentar la excreción de colesterol a través de la bilis, lo que provoca colelitiasis. En estudios en animales, ezetimiba aumentaba en ocasiones el colesterol en la bilis de la vesícula biliar, pero no en todas las especies (ver sección 5.3). No puede descartarse un riesgo litogénico asociado al uso terapéutico de ezetimiba.

#### Ácido fusídico:

El riesgo de miopatía, incluida rhabdomiolisis, puede aumentar debido a la administración concomitante sistémica de ácido fusídico con estatinas. Aún no se conoce el mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámico, farmacocinético, o ambos). Se ha notificado casos de rhabdomiolisis (incluidos algunos casos mortales) en pacientes que recibieron esta combinación.

Si es necesario el tratamiento sistémico con ácido fusídico, se debe interrumpir la administración de rosuvastatina durante el tratamiento con el ácido fusídico. Ver también sección 4.4.

#### Otras interacciones

##### Antiácidos:

La administración simultánea de rosuvastatina con una suspensión de antiácido que contenga hidróxido de aluminio y magnesio dio lugar a una disminución de la concentración plasmática de rosuvastatina de aproximadamente el 50 %. Este efecto se veía mitigado cuando el antiácido se administraba 2 horas después de rosuvastatina. No se ha estudiado la importancia clínica de esta interacción.

La administración concomitante de antiácidos disminuía la velocidad de absorción de ezetimiba, aunque no tenía efecto sobre la biodisponibilidad de ezetimiba. Esta disminución de la velocidad de absorción no se considera clínicamente significativa.

##### Eritromicina:

El uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina dio lugar a un descenso del 20 % en el  $AUC_{0-t}$  y del 30 % en la  $C_{m\acute{a}x}$  de rosuvastatina. Esta interacción puede estar provocada por el aumento de la motilidad intestinal causada por eritromicina.

##### Enzimas del citocromo P450:

Los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que rosuvastatina no es inhibidor ni inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, rosuvastatina es un mal sustrato para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se prevén interacciones medicamentosas como resultado del metabolismo mediado por el

citocromo P450. No se han observado interacciones relevantes desde un punto de vista clínico entre rosuvastatina y fluconazol (inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4) o ketoconazol (inhibidor del CYP2A6 y CYP3A4).

En estudios preclínicos, se ha demostrado que ezetimiba no es inductora de las enzimas del citocromo P450 metabolizadoras de fármacos. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre ezetimiba y fármacos que se sabe se metabolizan mediante las enzimas del citocromo P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4, o la N-acetiltransferasa.

#### Antagonista de la vitamina K:

Al igual que ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o el ajuste al alza de la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p. ej., warfarina u otro anticoagulante cumarínico) puede dar lugar a un aumento del índice internacional normalizado (INR). La interrupción del tratamiento o el ajuste de la dosis a la baja de rosuvastatina pueden dar lugar a una disminución del INR. En estas situaciones, es conveniente realizar un seguimiento adecuado del INR.

La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio con doce varones adultos sanos. No obstante, se han notificado casos durante la poscomercialización de un aumento del índice internacional normalizado (INR) en pacientes a los que se añadió ezetimiba al tratamiento con warfarina o fluindiona. Si se añade Ateroger al tratamiento con warfarina, otro anticoagulante cumarínico o fluindiona, deberá realizarse un seguimiento adecuado del INR (ver sección 4.4).

#### Anticonceptivos orales/terapia de remplazo hormonal (TRH):

El uso concomitante de rosuvastatina y anticonceptivos orales da lugar a un aumento en el AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26 % y el 34 %, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos en los niveles plasmáticos cuando se seleccionen la dosis de anticonceptivos orales. No hay disponible datos farmacocinéticos en sujetos en tratamiento concomitante con rosuvastatina y TRH y, por tanto, no puede excluirse un efecto similar. No obstante, la combinación se ha utilizado ampliamente en mujeres en ensayos clínicos y se toleraba bien.

En los estudios sobre interacciones clínicas, ezetimiba no tenía efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel).

#### Colestiramina:

La administración concomitante con colestiramina disminuyó el área bajo la curva (AUC) media de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) aproximadamente el 55 %. La reducción gradual del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) debido a la adición de ezetimiba a colestiramina puede verse disminuida por esta interacción (ver sección 4.2).

#### Estatinas:

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando ezetimiba se administraba de forma concomitante con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

Ticagrelor: Ticagrelor podría afectar a la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. Aunque se desconoce el mecanismo exacto, en algunos casos, el uso concomitante de ticagrelor y rosuvastatina lleva a una disminución de la función renal, aumento del nivel de CK y rabdomiolisis.

#### Otros medicamentos:

Según los datos de estudios de interacción específicos no se prevén interacciones relevantes entre rosuvastatina y digoxina.

En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipizida, tolbutamida o midazolam, durante la administración concomitante. Cimetidina, administrada de forma concomitante con ezetimiba, no tenía efecto sobre la biodisponibilidad de ezetimiba.

Interacciones que requieren ajustes de la dosis de rosuvastatina (ver también la tabla a continuación):

Cuando sea necesaria la administración concomitante de rosuvastatina con otros medicamentos que se sabe aumentan la exposición a rosuvastatina, debe ajustarse la dosis. Debe empezarse con una dosis diaria de 5 mg de rosuvastatina si el aumento previsto de la exposición (AUC) es de aproximadamente 2 veces o superior. La dosis diaria máxima debe ajustarse de modo que la exposición esperada a rosuvastatina probablemente no exceda la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos con los que interaccione, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina con una combinación de atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Si se observa que el medicamento aumenta el AUC de rosuvastatina menos de 2 veces, no es necesario reducir la dosis inicial, pero se debe tener precaución si se aumenta la dosis de rosuvastatina por encima de 20 mg.

**Tabla 1: Efecto de la administración concomitante de medicamentos sobre la exposición a rosuvastatina (AUC; por orden de disminución de la magnitud) a partir de ensayos clínicos publicados**

<b>Aumento de 2 veces o más del AUC de rosuvastatina</b>		
<b>Pauta posológica del fármaco con el que interacciona</b>	<b>Pauta posológica de rosuvastatina</b>	<b>Cambio en la AUC de rosuvastatina*</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días	10 mg, dosis única	↑ 7,4 veces
Ciclosporina 75 mg-200 mg 2v/d, 6 meses	10 mg 1v/d, 10 días	↑ 7,1 veces
Darolutamida 600 mg 2v/d, 5 días	5 mg, dosis única	↑ 5,2 veces
Regorafenib 160 mg 1v/d, 14 días	5 mg, dosis única	↑ 3,8 veces
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1v/d, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces
Roxadustat 200 mg c2d	10 mg dosis única	↑ 2,9 veces
Simeprevir 150 mg 1v/d, 7 días	10 mg, dosis única	↑ 2,8 veces
Velpatasvir 100 mg 1v/d	10 mg, dosis única	↑ 2,7 veces
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg 1v/d/dasabuvir 400 mg 2v/d, 14 días	5 mg, dosis única	↑ 2,6 veces
Momelotinib, 200 mg, 1v/d, 6 días	10 mg, dosis única	↑ 2,7 veces
Ticagrelor, 90 mg 2v/d, 2 días	10 mg, dosis única	↑ 2,6 veces
Teriflunomida, leflunomida	pauta posológica no disponible	↑ 2,5 veces
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1v/d, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 2,3 veces
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1v/d, 7 días	5 mg 1v/d, 7 días	↑ 2,2 veces
Capmatinib 400 mg 2v/d	10 mg dosis única	↑ 2,1 veces
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2v/d, 17 días	20 mg 1v/d, 7 días	↑ 2,1 veces
Clopidogrel, dosis de carga de 300 mg, seguido de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces
Fostamatinib 100 mg 2v/d	20 mg dosis única	↑ 2 veces
Tafamidis 61 mg 2v/d los días 1 y 2, seguido de 1v/d los días 3 a 9	10 mg dosis única,	↑ 2 veces

<b>Aumento de menos de 2 veces del AUC de rosuvastatina</b>		
<b>Pauta posológica del fármaco con el que interacciona</b>	<b>Pauta posológica de rosuvastatina</b>	<b>Cambio en la AUC de rosuvastatina*</b>
Febuxostat 120 mg 1v/d	10 mg dosis única	↑ 1,9 veces
Gemfibrozilo 600 mg 2v/d, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Eltrombopag 75 mg 1v/d, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,6 veces
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2v/d, 7 días	10 mg 1v/d, 7 días	↑ 1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2v/d, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces
Dronedrona 400 mg 2v/d	No disponible	↑ 1,4 veces
Itraconazol 200 mg 1v/d, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces**
<b>Disminución del AUC de rosuvastatina</b>		
<b>Pauta posológica del fármaco con el que interacciona</b>	<b>Pauta posológica de rosuvastatina</b>	<b>Cambio en la AUC de rosuvastatina*</b>
Eritromicina 500 mg 4v/d, 7 días	80 mg, dosis única	↓ 20 %
Baicalina 50 mg 3v/d, 14 días	20 mg, dosis única	↓ 47 %
<p>*Los datos expresados como el cambio x veces representa una relación simple entre la administración concomitante y rosuvastatina en monoterapia. Los datos expresados como % de cambio representan la diferencia porcentual en relación con la rosuvastatina en monoterapia. El aumento está indicado como “↑” y la disminución con “↓”.</p> <p>**Se han realizado varios estudios de interacciones con diferentes dosis de rosuvastatina; en la tabla se muestran las proporciones más significativas.</p> <p>1v/d = una vez al día, 2v/d = dos veces al día, 3v/d = tres veces al día, 4v/d = cuatro veces al día; AUC = área bajo la curva; c2d = cada dos días.</p>		

Los siguientes medicamentos/combinaciones no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la relación del AUC de rosuvastatina con la administración concomitante:

Administración de 0,3 mg de aleglitazar durante 7 días; administración de 67 mg de fenofibrato durante 7 días 3v/d; administración de 200 mg de fluconazol durante 11 días 1v/d; administración de 700 mg de fosamprenavir/100 mg de ritonavir durante 8 días 2v/d; administración de 200 mg de ketoconazol durante 7 días 2v/d; administración de 450 mg de rifampina durante 7 días 1v/d; administración de 140 mg de silimarina durante 5 días 3v/d.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Ateroger está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Las mujeres en edad fértil deberán utilizar métodos anticonceptivos adecuados.

#### Embarazo

##### *Rosuvastatina:*

Puesto que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de inhibición de la HMG-CoA reductasa supera las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan evidencias limitadas sobre toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Si una paciente se queda embarazada durante el uso de Ateroger, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

##### *Ezetimiba:*

No hay disponibles datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo.

En estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia no se han obtenido evidencias de efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

## Lactancia

### *Rosuvastatina:*

Los datos limitados procedentes de informes publicados indican que rosuvastatina está presente en la leche humana. Rosuvastatina se excreta en la leche de las ratas. Debido al mecanismo de acción de rosuvastatina, existe un posible riesgo de reacciones adversas en el lactante. Rosuvastatina está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

### *Ezetimiba:*

Estudios en ratas han demostrado que ezetimiba se secreta en la leche. Se desconoce si ezetimiba se excreta en la leche materna humana.

## Fertilidad

No hay disponibles datos clínicos sobre los efectos de ezetimiba sobre la fertilidad humana. Ezetimiba no tiene efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra; rosuvastatina a las dosis más altas mostraba toxicidad testicular en monos y perros (ver sección 5.3).

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

La influencia de Ateroger sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se han realizado estudios para determinar el efecto de rosuvastatina y/o ezetimiba sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, al conducir o utilizar máquinas, deberá tenerse en cuenta que pueden producirse mareos durante el tratamiento.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

En general, las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son leves y transitorias. En ensayos clínicos controlados, menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina se retiraron del estudio debido a reacciones adversas.

En estudios clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administraron 10 mg diarios de ezetimiba en monoterapia a 2 396 pacientes, o una estatina a 11 308 pacientes o fenofibrato a 185 pacientes. Las reacciones adversas fueron normalmente leves y transitorias. La incidencia global de efectos adversos fue similar entre ezetimiba y el placebo. De manera similar, la tasa de abandonos debido a experiencias adversas fue comparable entre ezetimiba y el placebo.

Según los datos disponibles 1 200 pacientes tomaron la combinación de rosuvastatina y ezetimiba en estudios clínicos. Según lo publicado en la bibliografía, los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento con la combinación de rosuvastatina/ezetimiba en pacientes con hipercolesterolemia son aumento de las transaminasas hepáticas, problemas gastrointestinales y dolor muscular. Estos son efectos no deseados conocidos de las sustancias activas. No obstante, no puede descartarse una interacción farmacodinámica en términos de efectos adversos entre rosuvastatina y ezetimiba (ver sección 5.2).

### Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la siguiente forma: 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).

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema</b>			trombocitopenia <sup>2</sup>		trombocitopenia <sup>5</sup>

<b>linfático</b>					
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			reacciones de hipersensibilidad incluido angioedema <sup>2</sup>		hipersensibilidad (incluidos exantema, urticaria, anafilaxia y angioedema) <sup>5</sup>
<b>Trastornos endocrinos</b>	diabetes mellitus <sup>1,2</sup>				
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		apetito disminuido <sup>3</sup>			
<b>Trastornos psiquiátricos</b>					depresión <sup>2,5</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	cefalea <sup>2,4</sup> , mareo <sup>2</sup>	parestesia <sup>4</sup>		polineuropatía <sup>2</sup> , pérdida de memoria <sup>2</sup>	neuropatía periférica <sup>2</sup> , trastornos del sueño (incluidos insomnio y pesadillas) <sup>2</sup> , mareo <sup>5</sup> , parestesia <sup>5</sup> , miastenia grave <sup>2</sup>
<b>Trastornos oculares</b>					miastenia ocular <sup>2</sup>
<b>Trastornos vasculares</b>		sofocos <sup>3</sup> , hipertensión <sup>3</sup>			
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		tos <sup>3</sup>			tos <sup>2</sup> , disnea <sup>2,5</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	estreñimiento <sup>2</sup> , náuseas <sup>2</sup> , dolor abdominal <sup>2,3</sup> , diarrea <sup>3</sup> , flatulencia <sup>3</sup>	dispepsia <sup>3</sup> , enfermedad de reflujo gastroesofágico <sup>3</sup> , náuseas <sup>3</sup> , boca seca <sup>4</sup> , gastritis	pancreatitis <sup>2</sup>		diarrea <sup>2</sup> , pancreatitis <sup>5</sup> , estreñimiento <sup>5</sup>
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			transaminasas hepáticas aumentadas <sup>2</sup>	ictericia <sup>2</sup> , hepatitis <sup>2</sup>	hepatitis <sup>5</sup> , colelitiasis <sup>5</sup> , colecistitis <sup>5</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		prurito <sup>2,4</sup> , erupción <sup>2,4</sup> , urticaria <sup>2,4</sup>			síndrome de Stevens-Johnson <sup>2</sup> , eritema multiforme <sup>5</sup> , reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	mialgia <sup>2,4</sup>	artralgia <sup>3</sup> , espasmos musculares <sup>3</sup> , dolor de cuello <sup>3</sup> , dolor de espalda <sup>4</sup> , debilidad muscular <sup>4</sup> , dolor en las extremidades <sup>4</sup>	miopatía (incluida miositis) <sup>2</sup> , rabdomiolisis <sup>2</sup> , síndrome tipo lupus, rotura muscular	artralgia <sup>2</sup>	miopatía necrotizante inmunomediada <sup>2</sup> , trastornos tendinosos, en ocasiones complicados con rotura <sup>2</sup> , artralgia <sup>5</sup> , mialgia <sup>5</sup> ,

					miopatía/rabdomiolisis <sup>5</sup> (ver sección 4.4)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				hematuria <sup>2</sup>	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>				ginecomastia <sup>2</sup>	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	astenia <sup>2</sup> , fatiga <sup>3</sup>	dolor torácico <sup>3</sup> , dolor <sup>3</sup> , astenia <sup>4</sup> , edema periférico <sup>4</sup> ,			edema <sup>2</sup> , astenia <sup>5</sup> .
<b>Exploraciones complementarias</b>	ALT y/o AST elevadas <sup>4</sup>	ALT y/o AST elevadas <sup>3</sup> , CPK elevada en sangre <sup>3</sup> , gamma-glutamyl-transferasa elevada <sup>3</sup> , pruebas de función hepática anormales <sup>3</sup> .			

<sup>1</sup> La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucosa en sangre en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, elevación de los niveles de triglicéridos, antecedentes de hipertensión), para rosuvastatina.

<sup>2</sup> Perfil de reacciones adversas para rosuvastatina según los datos de estudios clínicos y de la amplia experiencia poscomercialización.

<sup>3</sup> Ezetimiba en monoterapia. Las reacciones adversas se observaron en pacientes tratados con ezetimiba (N = 2 396) y con una mayor incidencia que el placebo (N = 1 159).

<sup>4</sup> Ezetimiba administrada de forma concomitante con una estatina. Las reacciones adversas se observaron en pacientes tratados con ezetimiba administrada de forma concomitante con una estatina (N = 11 308) y con una mayor incidencia que el placebo (N = 9 361).

<sup>5</sup> Reacciones adversas adicionales de ezetimiba, notificadas durante la experiencia poscomercialización. Puesto que estas experiencias adversas se han identificado a partir de informes espontáneos, se desconoce su frecuencia real y no puede estimarse.

Al igual que ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas a medicamentos tiende a depender de la dosis.

**Efectos renales:** Se ha observado proteinuria, detectada mediante una prueba con tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en las proteínas en orina que oscilaban de nada o trazas a ++ o más, en  $< 1$  % de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y en aproximadamente el 3 % de los pacientes tratados con 40 mg. Se observó un aumento menor en el cambio que oscilaba de nada o trazas a + con la dosis de 20 mg. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de manera espontánea con tratamiento continuado. La revisión de los datos de ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización hasta la fecha no ha permitido identificar una asociación causal entre la proteinuria y una enfermedad renal aguda y progresiva.

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

**Efectos sobre músculo esquelético:** Se han notificado efectos sobre músculo esquelético, por ejemplo, mialgia, miopatía (incluida miositis) y, en raras ocasiones, rabdomiolisis con y sin insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con rosuvastatina con todas las dosis y, en particular, con dosis  $> 20$  mg.

Se ha observado un aumento de los niveles de CK relacionado con la dosis en pacientes en tratamiento con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados ( $> 5$  veces el LSN), debe interrumpirse el tratamiento (ver sección 4.4).

Efectos hepáticos: Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un aumento de los niveles de transaminasas en un pequeño número de pacientes en tratamiento con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

*Los siguientes acontecimientos adversos se han notificado con algunas estatinas:*

- Disfunción sexual.
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente durante un tratamiento prolongado (ver sección 4.4).

La incidencia notificada de rabdomiolisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en transaminasas hepáticas elevadas) es más alta con la dosis de 40 mg de rosuvastatina.

#### *Valores analíticos*

En ensayos clínicos controlados del tratamiento en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente significativas de las transaminasas séricas (ALT y/o AST  $\geq 3$  veces el LSN, consecutivas) fue similar entre ezetimiba (0,5 %) y el placebo (0,3 %). En ensayos de administración concomitante, la incidencia fue del 1,3 % en los pacientes tratados con ezetimiba administrada de forma concomitante con una estatina y del 0,4 % en los pacientes tratados con una estatina en monoterapia. En general, estas elevaciones fueron asintomáticas, no asociadas a colestasis, y volvían a los valores iniciales tras la interrupción del tratamiento o con el tratamiento continuado (ver sección 4.4).

En ensayos clínicos, se notificaron niveles de CPK  $> 10$  veces el LSN en 4 de 1 674 pacientes (0,2 %) tratados con ezetimiba en monoterapia en comparación con 1 de 786 pacientes (0,1 %) a los que se administró placebo y 1 de 917 pacientes (0,1 %) a los que se administró de forma concomitante ezetimiba y una estatina frente a 4 de 929 pacientes (0,4 %) a los que se administró una estatina en monoterapia. No se observó un exceso de miopatía o rabdomiolisis asociado al tratamiento con ezetimiba en comparación con el correspondiente grupo de control (placebo o estatina en monoterapia) (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

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

#### *Rosuvastatina:*

Las elevaciones de los niveles de creatina quinasa  $> 10$  veces el LSN y los síntomas musculares tras el ejercicio o aumento de la actividad física se observaron con mayor frecuencia en un ensayo clínico de 52 semanas de duración con niños y adolescentes en comparación con adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad de rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con los adultos.

#### *Ezetimiba:*

Pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad)

En un estudio realizado en pacientes pediátricos (de 6 a 10 años de edad) con hipercolesterolemia heterocigótica familiar o no familiar (n = 138), se observaron elevaciones de los niveles de ALT y/o AST ( $\geq 3$  veces el LSN, consecutivas) en el 1,1 % (1 paciente) de los pacientes del grupo de ezetimiba en comparación con el 0 % del grupo de placebo. No se observaron elevaciones de los niveles de CPK ( $\geq 10$  veces el LSN). Tampoco se notificaron casos de miopatía.

En un estudio independiente en pacientes adolescentes (de 10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia heterocigótica familiar (n = 248), se observaron elevaciones de los niveles de ALT y/o AST ( $\geq 3$  veces el LSN, consecutivas) en el 3 % (4 pacientes) de los pacientes del grupo de ezetimiba/simvastatina en comparación con el 2 % (2 pacientes) del grupo de monoterapia con simvastatina; estos valores fueron del 2 % (2 pacientes) y el 0 %, respectivamente, para la elevación de los niveles de CPK ( $\geq 10$  veces el LSN). Tampoco se notificaron casos de miopatía. Estos ensayos no eran adecuados para la comparación de reacciones adversas a medicamentos raras.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis, deben emplearse medidas sintomáticas o de apoyo.

### Ezetimiba

En estudios clínicos, la administración de ezetimiba, a dosis de 50 mg/día, a 15 sujetos sanos durante un máximo de 14 días, o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante un máximo de 56 días en general se toleró bien. En animales, no se observó toxicidad tras dosis únicas por vía oral de 5 000 mg/kg de ezetimiba en ratas y ratones y de 3 000 mg/kg en perros.

Se han notificado algunos casos de sobredosis de ezetimiba; la mayoría de los cuales no se han asociado con experiencias adversas. Estas experiencias adversas notificadas no han sido graves.

### Rosuvastatina

En caso de sobredosis, deben emplearse medidas sintomáticas o de apoyo. Deberá controlarse la función hepática y los niveles de CK. Es poco probable que la hemodiálisis resulte beneficiosa.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes modificadores de los lípidos; inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de los lípidos.

Código ATC: C10BA06

### Rosuvastatina

#### Mecanismo de acción

Rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima que limita la velocidad de conversión de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El sitio principal de acción de rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la reducción de los niveles de colesterol.

Rosuvastatina aumenta el número de receptores hepáticos de LDL sobre la superficie celular, lo que potencia la captación y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo que a su vez reduce el número total de partículas de VLDL y LDL.

#### Efectos farmacodinámicos

Rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol LDL, colesterol total y triglicéridos y aumenta el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (colesterol de HDL). También reduce los niveles de apolipoproteína B (ApoB), C-no HDL, C-VLDL, TG-VLDL y aumenta los niveles de ApoA-I (ver tabla 2). Rosuvastatina también reduce los cocientes C-LDL/C-HDL, C total/C-HDL, C-no HDL/C-HDL y ApoB/ApoA-I.

**Tabla 2: Respuesta a la dosis en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipos IIa y IIb) (cambio porcentual medio ajustado con respecto al valor inicial)**

Dosis	N	C-LDL	C total	C-HDL	TG	C-no HDL	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Se obtiene un efecto terapéutico dentro de la semana posterior al inicio del tratamiento y se alcanza el 90 % de la respuesta máxima en 2 semanas. La respuesta máxima normalmente se alcanza a las 4 semanas y se mantiene a partir de entonces.

### *Ezetimiba*

#### Mecanismo de acción

Ezetimiba pertenece a una nueva clase de compuestos hipolipemiantes que inhiben de forma selectiva la absorción intestinal del colesterol y fitoesteroles relacionados. Ezetimiba es activa por vía oral y tiene un mecanismo de acción que difiere de otras clases de compuestos para reducir el colesterol (p. ej., estatinas, secuestradores de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fíbrico y fitoestanoles). La molécula diana de ezetimiba es el transportador de esteroides NPC1L1 (proteína 1 similar a Niemann-Pick C1), que es responsable de la captación intestinal del colesterol y los fitoesteroles.

Ezetimiba se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol, lo que conduce a una disminución en el suministro de colesterol intestinal al hígado; las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado y juntos estos mecanismos diferentes proporcionan una reducción complementaria del colesterol. En un estudio clínico de 2 semanas de duración realizado en 18 pacientes con hipercolesterolemia, ezetimiba inhibía la absorción del colesterol intestinal en un 54 % en comparación con el placebo.

#### Efectos farmacodinámicos

Se han llevado a cabo una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimiba en la inhibición de la absorción del colesterol. Ezetimiba inhibía la absorción de [<sup>14</sup>C]-colesterol sin que esto afectara a la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol y las vitaminas liposolubles A y D.

En los estudios epidemiológicos se ha establecido que la morbimortalidad cardiovascular varía directamente con el nivel de colesterol total y C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL. La administración de ezetimiba con una estatina reducir de manera efectiva el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de síndromes coronarios agudos (SCA).

#### *Administración conjunta de rosuvastatina y ezetimiba*

##### Eficacia clínica

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con grupo paralelo y de 6 semanas de duración se evaluó la seguridad y la eficacia de ezetimiba (10 mg) añadida al tratamiento estable con rosuvastatina en comparación con el aumento de la dosis de rosuvastatina de 5 a 10 mg o de 10 a 20 mg (n = 440). Los datos agrupados mostraron que la adición de ezetimiba a la pauta estable de 5 mg o 10 mg de rosuvastatina reducía el colesterol de LDL en un 21 %. Por el contrario, doblar la dosis de rosuvastatina a 10 mg o 20 mg reducía el colesterol de LDL en un 5,7 % (diferencia entre grupos del 15,2 %,  $p < 0,001$ ). A nivel individual, el tratamiento con ezetimiba más 5 mg de rosuvastatina reducía los niveles de colesterol de LDL más que el tratamiento con 10 mg de rosuvastatina (diferencia del 12,3 %,  $p < 0,001$ ) y ezetimiba más 10 mg de rosuvastatina reducía el colesterol de LDL más que lo hacían 20 mg de rosuvastatina (diferencia del 17,5 %,  $p < 0,001$ ).

Se diseñó un estudio aleatorizado de 6 semanas de duración para estudiar la eficacia y la seguridad de 40 mg de rosuvastatina en monoterapia o en combinación con 10 mg de ezetimiba en pacientes con alto riesgo de cardiopatía coronaria (n = 469). Un número significativamente mayor de pacientes que recibieron rosuvastatina/ezetimiba en comparación con rosuvastatina en monoterapia alcanzaron su objetivo de colesterol de LDL según el ATP III (< 100 mg/dl, 94,0 % frente al 79,1 %,  $p < 0,001$ ). La dosis de 40 mg de rosuvastatina era efectiva a la hora de mejorar el perfil lipídico aterogénico en esta población de alto riesgo.

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

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Ateroger 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**

#### *Tratamiento de combinación de rosuvastatina y ezetimiba*

El uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina y 10 mg de ezetimiba daba lugar a un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos con hipercolesterolemia. No puede descartarse una interacción farmacodinámica en términos de efectos adversos entre rosuvastatina y ezetimiba.

#### *Rosuvastatina*

**Absorción:** Las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se obtienen aproximadamente 5 horas después de su administración por vía oral. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 20 %.

**Distribución:** Rosuvastatina se absorbe principalmente en el hígado, que es el lugar principal para la síntesis del colesterol y el aclaramiento del C-LDL. El volumen de distribución de rosuvastatina es de aproximadamente 134 l. Aproximadamente el 90 % de rosuvastatina se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

**Biotransformación:** Rosuvastatina sufre un metabolismo limitado (aproximadamente el 10 %). Los estudios de metabolismo *in vitro* utilizando hepatocitos humanos indican que rosuvastatina es un mal sustrato para el metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada era CYP2C9, con una menor implicación de 2C19, 3A4 y 2D6. Los principales metabolitos identificados son el N-desmetilo y la lactona. El metabolito N-desmetilo es aproximadamente un 50 % menos activo que rosuvastatina, mientras que la forma lactona se considera clínicamente inactiva. Rosuvastatina es responsable de más del 90 % de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en circulación.

**Eliminación:** Aproximadamente el 90 % de la dosis de rosuvastatina se excreta sin metabolizar en la heces (compuesto por el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en la orina. Aproximadamente el 5 % se excreta intacto en la orina. La semivida de eliminación del plasma es de aproximadamente 19 horas. Esta semivida de eliminación no aumento a las dosis más altas. La media geométrica del aclaramiento en plasma es de aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación: 21,7 %).

Al igual que ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la captación hepática de rosuvastatina implica al transportador de membrana OATP-C. Este transportador es importante para la eliminación hepática de rosuvastatina.

**Linealidad:** La exposición sistémica de rosuvastatina aumenta de manera proporcional a la dosis. No se observan cambios en los parámetros farmacocinéticos tras la administración de múltiples dosis diarias.

#### Poblaciones especiales

**Edad y sexo:** No se observó un efecto clínico relevante de la edad o el sexo sobre la farmacocinética de rosuvastatina en adultos. La exposición en niños y adolescentes con hipercolesterolemia heterocigótica familiar parece ser similar o inferior que la observada en pacientes adultos con dislipidemia (ver “Población pediátrica” más adelante).

**Raza:** Los estudios farmacocinéticos mostraron una elevación de aproximadamente 2 veces en la mediana del AUC y la  $C_{\text{máx}}$  en sujetos asiáticos (japoneses, chinos, filipinos, vietnamitas y coreanos) en comparación con los de raza blanca; los indios asiáticos mostraron una elevación de aproximadamente 1,3 veces en la mediana del AUC y la  $C_{\text{máx}}$ .

En un análisis farmacocinético poblacional no se encontraron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética entre los grupos de raza blanca y de raza negra.

**Insuficiencia renal:** En un estudio en sujetos con distintos grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal leve a moderada no influía en la concentración plasmática de rosuvastatina o del metabolito N-desmetilo. Los sujetos con insuficiencia grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) presentaban un aumento de 3 veces en la concentración plasmática y de 9 veces en la concentración del metabolito N-desmetilo en comparación con voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de rosuvastatina en sujetos sometidos a hemodiálisis fueron un 50 % más altas en comparación con los voluntarios sanos.

**Insuficiencia hepática:** En un estudio con sujetos que presentaban distintos grados de insuficiencia hepática no se observaron evidencias de aumento de la exposición a rosuvastatina en sujetos con puntuaciones de Child-Pugh de 7 o menos. No obstante, dos sujetos con puntuaciones de Child-Pugh de 8 y 9 mostraron un aumento de la exposición sistémica de al menos 2 veces en comparación con sujetos con puntuaciones menores.

No hay experiencia en sujetos con puntuaciones de Child-Pugh superiores a 9.

**Polimorfismos genéticos:** La disposición de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida rosuvastatina, afecta a las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP. En pacientes con los polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) y/o ABCG2 (BCRP) existe el riesgo de un aumento de la exposición a rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian a una mayor exposición a rosuvastatina (AUC) en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Este genotipado específico no se ha establecido en la práctica clínica, aunque se recomienda una dosis diaria más baja de Ateroger en aquellos pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismos.

#### Población pediátrica:

En dos estudios farmacocinéticos con rosuvastatina (administrada en comprimidos) en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia heterocigótica familiar de 10 a 17 o 6 a 17 años de edad (un total de 214 pacientes) se demostró que la exposición en pacientes pediátricos parece ser comparable o menor que la observada en pacientes adultos. La exposición a rosuvastatina era predecible en cuanto a la dosis y el tiempo durante un periodo de 2 años.

#### Ezetimiba

**Absorción:** Tras su administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga en gran medida a un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). La media de las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{\text{máx}}$ ) se observa entre 1 y 2 horas para ezetimiba-glucurónido y entre 4 y 12 horas para ezetimiba. La biodisponibilidad absoluta de ezetimiba no puede determinarse ya que el compuesto es prácticamente insoluble en medios acuosos adecuados para inyección.

La administración con alimentos (comidas ricas en grasas o sin grasas) no tiene efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimiba. Ezetimiba puede administrarse con o sin alimentos.

**Distribución:** Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido se unen el 99,7 % y del 88 al 92 % a proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

**Biotransformación:** Ezetimiba se metaboliza principalmente en el intestino delgado y en el hígado mediante su conjugación con glucurónido (reacción de fase II) con la posterior excreción biliar. Se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (reacción de fase I) en todas las especies evaluadas. Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco que se detectan en el plasma, constituyendo aproximadamente del 10 al 20 % y del 80 al 90 % del total del fármaco en plasma, respectivamente. Tanto ezetimiba como ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma con muestras de reutilización enterohepática significativa. La semivida de ezetimiba y ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

**Eliminación:** Tras la administración oral de  $^{14}\text{C}$ -ezetimiba (20 mg) a humanos, la ezetimiba total representaba aproximadamente el 93 % de la radiactividad total en plasma. Aproximadamente el 78 % y el 11 % de la radiactividad administrada se recuperaba en heces y en orina, respectivamente, durante un periodo de recogida de 10 días. Después de 48 horas, no se observaban niveles detectables de radioactividad en el plasma.

#### **Poblaciones especiales**

**Edad y sexo:** Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son aproximadamente 2 veces mayores en personas de edad avanzada ( $\geq 65$  años) que en jóvenes (18 a 45 años). La reducción de C-LDL y el perfil de seguridad son comparables entre personas de edad avanzada y jóvenes tratados con ezetimiba. Por lo tanto, no es necesario el ajuste de la dosis en las personas de edad avanzada. Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son ligeramente mayores (aproximadamente el 20 %) en mujeres que en hombres. La reducción de C-LDL y el perfil de seguridad son comparables entre mujeres y hombres tratados con ezetimiba. Por lo tanto, no es necesario el ajuste de la dosis en función del sexo.

**Insuficiencia renal:** Tras una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con enfermedad renal grave ( $n = 8$ ; media del aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), la media del AUC para ezetimiba total aumentaba aproximadamente 1,5 veces, en comparación con sujetos sanos ( $n = 9$ ). Este resultado no se considera clínicamente significativo. No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Otro paciente de este estudio (postrasplante renal y recibiendo varios medicamentos, entre ellos ciclosporina) mostró una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total.

**Insuficiencia hepática:** Tras una única dosis de 10 mg de ezetimiba, la media del AUC para ezetimiba total aumentaba aproximadamente 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuaciones de Child-Pugh de 5 o 6), en comparación con sujetos sanos. En un estudio de dosis múltiple (10 mg diarios) de 14 días de duración en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuaciones de Child-Pugh de 7 a 9), la media del AUC para ezetimiba total estaba aumentada aproximadamente 4 veces los días 1 y 14 en comparación con sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a los efectos desconocidos del aumento de la exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (puntuación de Child-Pugh  $> 9$ ), no se recomienda el tratamiento con Ateroger en estos pacientes (ver sección 4.4).

#### **Población pediátrica:**

La farmacocinética de ezetimiba es similar entre los niños  $\geq 6$  años y los adultos. No hay disponibles datos de farmacocinética en la población pediátrica de menores de 6 años. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo) o heterocigótica (HFHe), o sitosterolemia.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de administración concomitante de ezetimiba y estatinas los efectos tóxicos observados fueron esencialmente aquellos asociados típicamente a las estatinas. Algunos de los efectos adversos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento con estatinas en monoterapia. Esto se atribuye a interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el tratamiento concomitante. Estas interacciones no se observan en los estudios clínicos. Las miopatías en ratas se producían solo tras la exposición a dosis varias veces más altas que la dosis terapéutica en humanos (aproximadamente 20 veces el nivel del AUC para las 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* con ezetimiba, administrada en monoterapia o de forma concomitante con estatinas, este fármaco no mostraba potencial genotóxico. Las pruebas de carcinogenicidad a largo plazo con ezetimiba fueron negativas.

La administración concomitante de ezetimiba y estatinas no era teratógena en ratas. En conejas preñadas se observó un pequeño número de deformidades esqueléticas (fusión de vértebras torácicas y caudales, reducción del número de vértebras caudales).

*Rosuvastatina:* Los datos de estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. No se han evaluado pruebas específicas para los efectos sobre el gen hERG. No se han observado reacciones adversas en estudios clínicos, pero las observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: en estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos en el hígado probablemente debidos a la acción farmacológica de rosuvastatina en ratones, ratas y, en menor medida, con efectos en la vesícula biliar en perros, pero no en monos. Además, se ha observado toxicidad testicular en monos y perros a las dosis más altas. La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas, observándose reducción del tamaño, del peso de las camadas y de la supervivencia de las crías a dosis tóxicas para la madre, donde las exposiciones sistémicas fueron varias veces superiores al nivel de exposición terapéutica.

*Ezetimiba:* En los estudios en animales sobre toxicidad crónica de ezetimiba no se identificaron órganos diana de los efectos tóxicos. En perros tratados durante cuatro semanas con ezetimiba ( $\geq 0,03$  mg/kg/día), se observó un aumento de la concentración de colesterol en la bilis de la vesícula biliar en un factor de 2,5 a 3,5. No obstante, en un estudio de un año de duración en perros a los que se administraron dosis de hasta 300 mg/kg/día no se observó aumento en la incidencia de coleditiasis u otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la importancia de estos datos en humanos. No puede descartarse un riesgo litogénico asociado al uso terapéutico de ezetimiba.

Ezetimiba no tenía efecto sobre la fertilidad de ratas macho y hembra; tampoco tenía efecto teratógeno en ratas o conejos ni afectaba al desarrollo pre o posnatal. Ezetimiba atravesaba la barrera placentaria en ratas y conejas preñadas a las que se administraron dosis múltiples de 1 000 mg/kg/día. La administración concomitante de ezetimiba con lovastatina provocaba efectos embriofetales.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

*Rosuvastatina: núcleo*

Almidón, pregelatinizado (maíz)

Celulosa microcristalina (E460)

Meglumina

Fosfato de hidrógeno de calcio dihidrato (E341)

Crospovidona (E1202)

Sílice coloidal anhidra (E551)

Estearil fumarato de sodio

*Ezetimiba: núcleo*

Manitol (E421)  
Butilhidroxianisol (E320)  
Laurilsulfato sódico (E487)  
Croscarmelosa sódica (E468)  
Povidona (K-30) (E1201)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Estearato de magnesio (E470 b)  
Estearil fumarato de sodio

*Recubrimiento del comprimido*

Hipromelosa (E464)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 4000  
Óxido de hierro rojo (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

30 meses

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

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

Ateroger 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

Envases blíster de OPA/Al/PVC-Al.

Envases de 10, 30, 60 y 90 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**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublín 15

Dublín  
Irlanda

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

90.722

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

Fecha de la primera autorización: Octubre 2025

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

08/2025

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/>