

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz 5 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz 5 mg/10 mg

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 10 mg de ezetimiba.

Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz 10 mg/10 mg

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

Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz 20 mg/10 mg

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

Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz 40 mg/10 mg

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 10 mg de ezetimiba.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película de Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz 5 mg/10 mg contiene 190,48 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido recubierto con película de Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz 10 mg/10 mg contiene 190,48 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido recubierto con película de Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz 20 mg/10 mg contiene 190,48 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido recubierto con película de Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz 40 mg/10 mg contiene 195,27 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz 5 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo claro, redondos, biconvexos, con un diámetro aproximado de 10 mm y “EL 5” marcado en una de las caras.

Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color beige, redondos, biconvexos, con un diámetro aproximado de 10 mm y “EL 4” marcado en una de las caras.

Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo, redondos, biconvexos, con un diámetro aproximado de 10 mm y “EL 3” marcado en una de las caras.

Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color blanco, redondos, biconvexos, con un diámetro aproximado de 10 mm y “EL 2” marcado en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia primaria

Rosuvastatina/ezetimiba está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria en pacientes adultos como terapia de sustitución en pacientes adecuadamente controlados con las sustancias individuales administrados de forma concomitante en el mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Rosuvastatina/ezetimiba está indicado en pacientes adultos cuya hipercolesterolemia está adecuadamente controlada con la administración de medicamentos monocomponentes a las mismas dosis que la combinación recomendada.

El paciente debe mantener una dieta baja en grasas adecuada y continuar con esta dieta durante el tratamiento con rosuvastatina/ezetimiba.

La dosis diaria recomendada es de un comprimido al día de la dosis pautada, con o sin alimentos.

Rosuvastatina/ezetimiba no es adecuado para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis si es necesario solo se debe efectuar con los monocomponentes y después de establecer las dosis adecuadas, cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada.

Los pacientes deben utilizar la dosis correspondiente a su tratamiento previo.

Administración concomitante con secuestrantes de ácidos biliares

Rosuvastatina/ezetimiba se debe tomar ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares (ver sección 4.5).

Población pediátrica

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

Edad avanzada

En pacientes > 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg de rosuvastatina (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 es necesario, solo se debe efectuar con los monocomponentes y después de establecer las dosis adecuadas, 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.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La dosis de 40 mg/10 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. Se deben utilizar los medicamentos monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.

En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de rosuvastatina/ezetimiba está contraindicado para cualquier dosis (ver secciones 4.3 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con rosuvastatina/ezetimiba 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 a rosuvastatina en pacientes de origen asiático (ver secciones 4.4 y 5.2). En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. Se deben utilizar los medicamentos monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.

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

Polimorfismos genéticos

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

Dosis en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg (ver sección 4.4). La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. Se deben utilizar los medicamentos monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis. Rosuvastatina/ezetimiba 40 mg/10 mg está contraindicado en alguno de estos pacientes (ver sección 4.3).

Tratamiento concomitante

Rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) es mayor cuando rosuvastatina/ezetimiba se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, incluidas 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 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 así como los ajustes posológicos de rosuvastatina (ver sección 4.5).

Forma de administración

Vía oral.

Rosuvastatina/ezetimiba se debe tomar una vez al día a la misma hora del día, con o sin alimentos. El comprimido se debe tragar entero 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 del hígado activa o injustificada, elevaciones persistentes de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN) (ver sección 4.4);
- embarazo, lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados (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 en tratamiento concomitante con ciclosporina (ver sección 4.5);
- en pacientes en tratamiento concomitante con la combinación sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).

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

- insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min);
- hipotiroidismo;
- antecedentes personales o familiares de alteraciones musculares hereditarias;
- antecedentes previos de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato;
- alcoholismo;
- situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos de rosuvastatina;
- pacientes de origen asiático;
- uso concomitante de fibratos (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis, con todas las dosis y especialmente con dosis > 20 mg. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis asociada a rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

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

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

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

Medida de la creatina quinasa

No se deben medir los niveles de creatina quinasa (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 ($> 5 \times \text{LSN}$) se debe realizar de nuevo la prueba al cabo de 5 - 7 días para confirmar los resultados. Si la nueva prueba confirma los valores iniciales de CK $> 5 \times \text{LSN}$, no se debe iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

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

- insuficiencia renal,
- hipotiroidismo,
- antecedentes personales o familiares de alteraciones musculares hereditarias,
- antecedentes previos de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo,
- edad > 70 años,
- situaciones en las que se pueda producir un aumento de los niveles plasmáticos (ver 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 del tratamiento y se recomienda un seguimiento clínico. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$) no se debe iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

Se debe pedir a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Se deben medir los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son $< 5 \times \text{LSN}$), se debe interrumpir el tratamiento. Si los síntomas se resuelven y los niveles de CK se normalizan, se debe considerar la reintroducción de rosuvastatina o un inhibidor de HMG-CoA alternativo a la dosis más baja, con un seguimiento estrecho del paciente. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada.

Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina quinasa 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 concomitante con derivados del ácido fibrato incluido gemfibrozilo, ciclosporina, 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. Debe sopesarse cuidadosamente el beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de rosuvastatina/ezetimiba con fibratos o niacina frente a los riesgos potenciales de estas combinaciones. La dosis de 40 mg de rosuvastatina está contraindicada en el uso concomitante con un fibrato (ver secciones 4.3, 4.5 y 4.8).

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

Efectos hepáticos

En ensayos clínicos controlados en los que se administró ezetimiba concomitante con una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 x límite superior normal [LSN]). Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes y 3 meses tras el inicio del tratamiento con rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos graves hepáticos (que consisten principalmente en aumento de las transaminasas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

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

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

Enfermedad hepática y alcohol

Rosuvastatina/ezetimiba se debe usar con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten antecedentes de enfermedad hepática.

Efectos renales

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

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 $> 30\text{kg/m}^2$, triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

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

Anticoagulantes

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

Ciclosporina

Ver secciones 4.3 y 4.5.

Fibratos

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

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

Ácido fusídico

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

En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de rosuvastatina/ezetimiba y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

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 las secciones 4.2 y 4.5).

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, 4.3 y 5.2).

Reacciones adversas cutáneas graves

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

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

Población pediátrica

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

Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz contiene lactosa

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

Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz contiene sodio

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Contraindicaciones

Ciclosporina: la administración concomitante de rosuvastatina/ezetimiba y ciclosporina está contraindicada debido a rosuvastatina (ver sección 4.3). Durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, de 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, la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba a ocho pacientes sometidos a un trasplante renal con aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min y en tratamiento estable con ciclosporina, produjo un aumento de 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) del AUC media para ezetimiba total, en comparación con una población control sana de otro estudio (n=17) que estaba recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio diferente, se encontró en un paciente con trasplante renal y alteración renal grave que recibía ciclosporina y otros medicamentos, una exposición a ezetimiba total 12 veces superior a la encontrada en sujetos control que estaban recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio cruzado de 2 periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días y una dosis única de 100 mg de ciclosporina el día 7, resultó en un aumento medio del 15 % en el AUC de ciclosporina (intervalo del 10 % de descenso al 51 % de aumento), en comparación con los resultados obtenidos tras la administración de una dosis de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la administración conjunta de ezetimiba y ciclosporina sobre 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 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 rosuvastatina (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla).

La combinación no es adecuada para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de 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.

Inhibidores de proteínas transportadoras: 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: en pacientes que están recibiendo fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben conocer el posible riesgo de colestiasis y enfermedad de la vesícula biliar (ver secciones 4.4 y 4.8). Si se sospecha colestiasis en un paciente que está recibiendo ezetimiba y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar, y este tratamiento deberá interrumpirse (ver sección 4.8). La administración concomitante con fenofibrato o gemfibrozilo aumentó modestamente las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces respectivamente).

No se ha estudiado la coadministración de ezetimiba con otros fibratos. Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir colestiasis. En estudios en animales, algunas veces ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar pero no en todas las especies (ver sección 5.3). No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba.

La administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de 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.

Gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos.

La dosis de 40 mg/10 mg está contraindicada en uso concomitante con un fibrato (ver secciones 4.3 y 4.4).

Ácido fusídico: no se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, se puede ver aumentado por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

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

Otras interacciones

Antiácidos: la administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de 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 con antiácidos redujo la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta reducción de la tasa de absorción no se consideró clínicamente relevante.

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 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 rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, 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 relevantes entre rosuvastatina y fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

En los estudios preclínicos se ha demostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del sistema del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre ezetimiba y fármacos metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 del citocromo P450 o por la 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.

La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio en doce varones adultos sanos. Sin embargo, se han recibido notificaciones, después de la comercialización, de aumento del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaron ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si se

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

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración concomitante 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 mujeres en tratamiento concomitante con 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 de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel).

Colestiramina: la administración concomitante con colestiramina redujo el valor medio del área bajo la curva (AUC) de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) aproximadamente un 55 %. Es posible que el incremento en la reducción del colesterol-lipoproteína de baja densidad (C-LDL) que se produciría al añadir ezetimiba a colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción (ver sección 4.2).

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

Ezetimiba/rosuvastatina: el uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (ver tabla a continuación). No se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de efectos adversos, entre rosuvastatina y ezetimiba (ver sección 4.4).

Ticagrelor: ticagrelor puede afectar a la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. Aunque no se conoce el mecanismo exacto, en algunos casos, el uso concomitante de ticagrelor y rosuvastatina dio lugar a una disminución de la función renal, aumento del nivel de CPK y rabdomiólisis.

Otros medicamentos: de acuerdo a los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan 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 en su administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de ezetimiba cuando se administraron concomitantemente.

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

Cuando sea necesario administrar rosuvastatina concomitantemente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a rosuvastatina, se debe ajustar 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 se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a 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).

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

Tabla 1: Efecto de los medicamentos administrados concomitantemente sobre la exposición a rosuvastatina (AUC; en orden decreciente de magnitud) en los ensayos clínicos publicados.

Aumento de 2 veces o más en el AUC de rosuvastatina		
Posología del medicamento con el	Posología de rosuvastatina	Variación del AUC de

que interacciona		rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) 1 vez al día durante 15 días	10 mg, dosis única	↑ 7,4 veces
Ciclosporina, de 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, 1 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
Simeprevir 150 mg, 1 vez al día, 7 días	10 mg, dosis única	↑ 2,8 veces
Velpatasvir 100 mg 1 vez al día	10 mg, dosis única	↑ 2,7 veces
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg 1 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 1 vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 2,3 veces
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1 vez al día, 7 días	5 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2,2 veces
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2,1 veces
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces
Aumento de menos de 2 veces en el AUC de rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Eltrombopag 75 mg 1 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 1 vez al día, 14 días	10 mg, 1 vez al día, 14 días	↑ 1,2 veces**
Disminución en el AUC de rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eritromicina 500 mg 4 veces al día,	80 mg, dosis única	↓ 20 %

7 días		
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 concomitante y rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a rosuvastatina en monoterapia.

El aumento se indica como “↑”, la 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.

Los siguientes medicamentos o combinaciones no tuvieron un efecto clínicamente significativo en el AUC de rosuvastatina en administración concomitante: aleglitazar 0,3 mg, 7 días; fenofibrato 67 mg 3 veces al día, 7 días; fluconazol 200 mg 1 vez al día, 11 días; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 8 días; ketoconazol 200 mg 2 veces al día, 7 días; rifampicina 450 mg 1 vez al día, 7 días; silimarina 140 mg 3 veces al día, 5 días.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

La combinación no es adecuada para la terapia inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, sólo debe realizarse con los monocomponentes y, después de establecer las dosis apropiadas, es posible el cambio a la combinación a dosis fijas de la dosis adecuada.

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 utilizar 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, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente.

Ezetimiba:

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo.

Los estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia no han demostrado efectos lesivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Lactancia

Rosuvastatina:

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

Ezetimiba:

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

Fertilidad

No hay ensayos clínicos disponibles sobre los efectos de ezetimiba o rosuvastatina sobre la fertilidad en humanos.

Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra. Rosuvastatina a las dosis más altas presentó toxicidad testicular en monos y perros (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia 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 rosuvastatina y/o ezetimiba sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, se debe tener en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los efectos adversos observados 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 los efectos adversos.

En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administraron 10 mg de ezetimiba al día en monoterapia a 2.396 pacientes, con una estatina a 11.308 pacientes o con fenofibrato a 185 pacientes. Los efectos adversos fueron por lo general leves y pasajeros. La incidencia global de efectos adversos fue similar entre ezetimiba y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre 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. Son efectos adversos conocidos de los principios activos. Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica entre rosuvastatina y ezetimiba, en cuanto a efectos adversos (ve sección 5.2).

Tabla de reacciones adversas

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

Clasificación órgano o 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, anafilaxis y angioedema) ⁵
Trastornos endocrinos	diabetes mellitus ^{1,2}				

Clasificación órgano o sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		disminución del apetito ³			
Trastornos psiquiátricos					depresión ^{2,5}
Trastornos del sistema nervioso	cefalea ^{2,4} , mareos ²	parestesia ⁴		polineuropatía ² , pérdida de memoria ²	neuropatía periférica ² alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas) ² mareos ⁵ parestesia ⁵ miastenia grave
Trastornos oculares					miastenia ocular
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	pancreatitis ²		diarrea ² , pancreatitis ⁵ , estreñimiento ⁵
Trastornos hepatobiliares			aumento de las transaminasas hepáticas ²	ictericia ² , hepatitis ²	hepatitis ⁵ , colelitiasis ⁵ , colecistitis ⁵
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		prurito ^{2,4} , exantema ^{2,4} , urticaria ^{2,4}			síndrome de Stevens-Johnson, ² eritema multiforme ⁵ , reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ²
Trastornos musculoesqueléticos y del	mialgia ^{2,4}	artralgia ³ , espasmos	miopatía (incluida	artralgia ²	miopatía necrotizante

Clasificación órgano o sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
tejido conjuntivo		musculares ³ , dolor de cuello ³ , dolor de espalda ⁴ , debilidad muscular ⁴ , dolor en las extremidades ⁴	miositis) ² , rabdomiólisis ² , síndrome similar al lupus ² , rotura muscular ²		mediada por el sistema inmunitario ² , alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura ² , artralgia ⁵ , mialgia ⁵ , miopatía/rabdomiólisis ⁵ (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios				hematuria ²	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				ginecomastia ²	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia ² , fatiga ³ ,	dolor en el pecho ³ , dolor ³ , astenia ⁴ edema periférico ⁴			edema ² , astenia ⁵
Exploraciones complementarias	aumento de la ALT y/o AST ⁴	aumento de la ALT y/o AST ³ , aumento de la CPK en sangre ³ , aumento de la gamma-glutamilttransferasa ³ , análisis de la función hepática anómalo 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, antecedentes de hipertensión) – para rosuvastatina.

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

³ 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 Ezetimiba coadministrada con una estatina. Se observaron reacciones adversas en los pacientes que recibieron ezetimiba concomitantemente con una estatina (N = 11.308) y una mayor incidencia que con la estatina administrada en monoterapia (N = 9.361).

⁵ Reacciones adversas adicionales de ezetimiba, notificadas en la experiencia posterior a la comercialización (con o sin una estatina).

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de efectos adversos 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. 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, rhabdomiólisis con o sin fallo renal agudo en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y especialmente con dosis > 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 x LSN), se deberá interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

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

Los siguientes efectos adversos han sido registrados con algunas estatinas:

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

La frecuencia de notificaciones de rhabdomiólisis, 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 ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST \geq 3 x LSN, consecutivas) fue similar con ezetimiba (0,5 %) y con placebo (0,3 %). En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia en los pacientes tratados con ezetimiba junto con una estatina fue del 1,3 % y del 0,4 % en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no se asociaron a colestasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo (ver sección 4.4).

En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK > 10 x LSN en 4 de 1.674 (0,2 %) pacientes a los que se les administró ezetimiba sola frente a 1 de 786 (0,1 %) pacientes a los que se les administró placebo, y en 1 de 917 (0,1 %) pacientes a los que se les administró ezetimiba y una estatina frente a 4 de 929 (0,4 %) pacientes a los que se les administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rhabdomiólisis asociado a ezetimiba en comparación con el grupo control correspondiente (placebo o estatina sola) (ver sección 4.4).

Población pediátrica

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

Rosuvastatina:

En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatina quinasa $> 10 \times$ LSN y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad de rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Ezetimiba:

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

En un estudio diferente realizado en pacientes adolescentes (entre 10 y 17 años edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota ($n = 248$), se observaron elevaciones de la ALT y/o AST ($\geq 3 \times$ LSN, consecutivas) en el 3 % (4 pacientes) en el grupo que tomaba ezetimiba/simvastatina en comparación con el 2 % (2 pacientes) en el grupo que tomaba simvastatina sola; estas cifras fueron respectivamente 2 % (2 pacientes) y 0 % para la elevación de la CPK ($\geq 10 \times$ LSN). No se notificaron casos de miopatía. Estos estudios no eran adecuados para la comparación de reacciones 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis, se deben emplear medidas de soporte y tratar al paciente sintomáticamente.

Ezetimiba

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

Se han comunicado unos pocos casos de sobredosis con ezetimiba: la mayoría no se han asociado con acontecimientos adversos. Los acontecimientos adversos comunicados no han sido graves.

Rosuvastatina

No hay datos publicados sobre sobredosis con rosuvastatina. No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis con rosuvastatina. Se deben monitorizar 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 los lípidos; inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de los lípidos; rosuvastatina y ezetimiba.

Código ATC: C10BA06.

Mecanismo de acción

Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz contiene ezetimiba y rosuvastatina, dos principios activos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios. Rosuvastatina/ezetimiba reduce el colesterol total elevado (C-total), C-LDL, apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) y el *colesterol* de lipoproteínas que no son de alta densidad (C-noHDL), y aumenta el *colesterol* de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) a través de una doble acción de inhibición de la absorción de colesterol y de la síntesis.

Rosuvastatina

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

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 ApoA-I (ver Tabla 1). Rosuvastatina también disminuye los cocientes de C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA-I.

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	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

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

Mecanismo de acción

Ezetimiba pertenece a una nueva familia de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados. Ezetimiba es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que le diferencia de otras familias de agentes hipocolesterolemiantes (por ejemplo, estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fibrótico y estanoles de origen vegetal). La diana molecular de ezetimiba es el transportador de esterol, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroides.

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

Efectos farmacodinámicos

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimiba para inhibir la absorción de colesterol. Ezetimiba inhibió la absorción de [¹⁴C]-colesterol sin mostrar efectos sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinil estradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la morbilidad y mortalidad cardiovasculares varían directamente con el nivel de C-total y de C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL. La administración de ezetimiba con una estatina es eficaz para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA.

Co-administración de rosuvastatina-ezetimiba

Eficacia clínica

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

Un estudio aleatorizado de 6 semanas se diseñó para investigar la eficacia y seguridad de rosuvastatina 40 mg sola o en combinación con ezetimiba 10 mg en pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria (n = 469). Un número significativamente mayor de los pacientes que recibieron rosuvastatina/ezetimiba alcanzaron el objetivo de colesterol LDL ATP III (< 100 mg/dl, 94,0 % vs 79,1 %, p < 0,001) frente a los pacientes que recibieron rosuvastatina sola. Rosuvastatina 40 mg fue eficaz para mejorar el perfil lipídico aterogénico 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 mg/ezetimiba 10 mg, simvastatina 80 mg/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 de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con rosuvastatina/ezetimiba en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipercolesterolemia (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 rosuvastatina en los sujetos hipercolesterolémicos. No es posible descartar una interacción farmacodinámica entre rosuvastatina y 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

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

Biotransformación

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

Eliminación

Aproximadamente un 90 % de 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 rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de rosuvastatina.

Linealidad

La exposición sistémica a 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 rosuvastatina en adultos. La exposición en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica parece ser similar o menor que en pacientes adultos con dislipidemia (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 caucásicos. 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 caucásica 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 en pacientes con puntuaciones Child-Pugh superiores a 9.

Polimorfismos genéticos: la disponibilidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida rosuvastatina, implica 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 rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian con una mayor exposición (AUC) a 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 los pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismos.

Población pediátrica: dos estudios farmacocinéticos con rosuvastatina (administrada como comprimidos) en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 10 a 17 o de 6 a 17 años de edad (un total de 214 pacientes), demostraron que la exposición en pacientes pediátricos parece comparable o inferior que en los pacientes adultos. La exposición a rosuvastatina fue predecible con respecto a la dosis y tiempo en un período de 2 años.

Ezetimiba

Absorción

Tras su administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente con un glucurónido fenólico que es farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). La media de las concentraciones máximas plasmáticas (C_{max}) tiene lugar entre 1 y 2 horas en el caso de ezetimiba-glucurónido y entre 4 y 12 horas en el caso de ezetimiba. No pudo determinarse la biodisponibilidad absoluta de ezetimiba, ya que el compuesto es prácticamente insoluble en los medios acuosos adecuados para inyección.

La administración concomitante de alimentos (comidas con o sin alto contenido en grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimiba. Ezetimiba puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

Ezetimiba y el complejo ezetimiba-glucurónido se unen en un 99,7 % y del 88 al 92 % a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

Biotransformación

Ezetimiba se metaboliza fundamentalmente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con glucurónidos (una reacción de fase II), con excreción biliar posterior. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). Ezetimiba y el complejo ezetimiba-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco que se detectan en plasma, representando aproximadamente del 10 al 20 % y del 80 al 90 % del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimiba como el complejo ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma, con evidencia de una importante recirculación enterohepática. La semivida de ezetimiba y del complejo ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Eliminación

Tras la administración oral de ezetimiba marcada con ^{14}C (20 mg) a voluntarios, ezetimiba total supuso aproximadamente el 93 % de la radioactividad total en plasma. Aproximadamente el 78 % y el 11 % de la radioactividad administrada se recuperó en heces y orina, respectivamente, a lo largo de los 10 días del periodo de recogida de muestras. A las 48 horas ya no había niveles de radioactividad detectables en plasma.

Poblaciones especiales

Edad y sexo: las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son unas dos veces más altas en las personas de edad avanzada (≥ 65 años) que en las jóvenes (18 a 45 años). Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los sujetos de edad avanzada y en los jóvenes tratados con ezetimiba. Por tanto, no se precisan ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada.

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son ligeramente más altas (aproximadamente 20 %) en las mujeres que en los hombres. Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los hombres y las mujeres tratados con ezetimiba. Por tanto, no son necesarios ajustes de dosis en función del sexo.

Insuficiencia renal: tras la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con alteración renal grave (n = 8; CrCl medio ≤ 30 ml/min/1,73 m²), el valor medio del AUC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos (n = 9). No se consideró que este resultado fuera clínicamente significativo. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

En este estudio, otro paciente (sometido a trasplante renal y en tratamiento con múltiples medicamentos, entre ellos ciclosporina) presentó un aumento de la exposición a ezetimiba total de 12 veces.

Insuficiencia hepática: tras una dosis única de 10 mg de ezetimiba, el valor medio del AUC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,7 veces en los pacientes con deterioro hepático leve (puntuación de Child-Pugh de 5 o 6) en comparación con los sujetos sanos. En un estudio en pacientes con deterioro hepático moderado (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) con administración repetida durante 14 días (10 mg al día), el valor medio del AUC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con deterioro hepático leve. Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (puntuación de Child-Pugh > 9), no se recomienda rosuvastatina/ezetimiba en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica: las farmacocinéticas de ezetimiba son similares en niños ≥ 6 años y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños < 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 en los que se administró ezetimiba concomitante con estatinas, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente aquellos que se asocian típicamente a las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento solo con estatinas. Esto se atribuye a interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el tratamiento concomitante. No se produjeron tales interacciones en los estudios clínicos. Se produjeron miopatías en ratas sólo después de la exposición a dosis que fueron varias veces superiores a la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel de AUC para estatinas y de 500 a 2.000 veces el nivel de AUC para los metabolitos activos).

En una serie de ensayos *in vivo* e *in vitro* no se observó que ezetimiba tuviera potencial genotóxico cuando se administró sola ni junto con estatinas. Los resultados de los estudios de carcinogenicidad con ezetimiba fueron negativos.

La administración concomitante de ezetimiba y estatinas no produjo teratogenicidad en ratas. En conejas gestantes, se observó un pequeño número de deformidades esqueléticas (vértebras torácicas y caudales fusionadas, reducción del número 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 ERGh. Los efectos adversos no observados en estudios clínicos, pero observados en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica, fueron los 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 rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula 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 en animales sobre toxicidad crónica de ezetimiba no identificaron órganos diana para efectos tóxicos. En perros tratados con ezetimiba (> 0,03 mg/kg/día) durante cuatro semanas, la concentración de colesterol en bilis en la vesícula se multiplicó por 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año de duración en perros a los que se administraron dosis de hasta 300 mg/kg/día, la incidencia de colelitiasis no aumentó ni se observaron otros efectos hepato biliarios. Se desconoce la relevancia de estos datos para los humanos.

No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba.

Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra, ni fue teratógena en ratas o conejos, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. Ezetimiba atravesó la barrera placentaria en ratas y conejas gestantes tratadas a las que se administraron dosis repetidas de 1.000 mg/kg/día. La administración concomitante de ezetimiba y lovastatina produjo efectos embriofetales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica (E468)
Povidona
Laurilsulfato de sodio (E487)
Celulosa microcristalina 102
Hipromelosa 2910 (E464)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio (E470)

Recubrimiento del comprimido

Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz 5 mg/10 mg: Opadry Amarillo 02F220026 que consiste en:

Hipromelosa 2910 (E464)
Macrogol 4000 (E1521)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Talco (E553b)
Óxido de hierro rojo (E172)

Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz 10 mg/10 mg: Opadry Beige 02F270003 que consiste en:

Hipromelosa 2910 (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Macrogol 4000 (E1521)
Talco (E553b)

Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz 20 mg/10 mg: VIVACOAT PC-2P-308 que consiste en:

Hipromelosa 6 (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Macrogol 4000 (E1521)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Rosuvastatina/Ezetimiba Sandoz 40 mg/10 mg: Opadry Blanco OY-L-28900 que consiste en:

Lactosa monohidrato

Hipromelosa 2910 (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere *ninguna temperatura especial de conservación*. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres OPA/Al/PVC//Al que contienen 30 y 90 comprimidos recubiertos con película.

Blísteres OPA/Al/PVC//Al perforados unidosis que contienen 30 x 1 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

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2023

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/>.