

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vaxar Plus 15mg/10mg comprimidos
Vaxar Plus 30mg/10mg comprimidos
Vaxar Plus 40mg/10mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vaxar Plus 15mg/10mg: Cada comprimido contiene 15,60 mg de rosuvastatina cálcica (equivalente a 15 mg de rosuvastatina) y 10 mg de ezetimiba.

Vaxar Plus 30mg/10mg: Cada comprimido contiene 31,20 mg de rosuvastatina cálcica (equivalente a 30 mg de rosuvastatina) y 10 mg de ezetimiba.

Vaxar Plus 40mg/10mg: Cada comprimido contiene 41,60 mg de rosuvastatina cálcica (equivalente a 40 mg de rosuvastatina) y 10 mg de ezetimiba.

Excipiente(s) con efecto conocido

Vaxar Plus 15mg/10mg: Cada comprimido contiene 104,74 mg de lactosa monohidrato (equivalente a 99,5 mg de lactosa)

Vaxar Plus 30mg/10mg: Cada comprimido contiene 140,47 mg de lactosa monohidrato (equivalente a 133,5 mg de lactosa)

Vaxar Plus 40mg/10mg: Cada comprimido contiene 164,3 mg de lactosa monohidrato (equivalente a 156,1 mg de lactosa)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Vaxar Plus 15mg/10mg: Comprimido hexagonal biconvexo sin recubrimiento, de color blanco a blanquecino, con unas dimensiones aproximadas de 9 x 8 mm y con "E3" grabado en ambas caras.

Vaxar Plus 30mg/10mg: Comprimido rectangular biconvexo sin recubrimiento, de color blanco a blanquecino, con unas dimensiones de 12 x 6 mm, y con "X" grabado en ambas caras.

Vaxar Plus 40mg/10mg: Comprimido elíptico biconvexo sin recubrimiento, de color blanco a blanquecino, con dimensiones aproximadas de 13 x 6 mm y con "E6" grabado en ambas 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 como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con los productos individuales, dados simultáneamente en el mismo nivel de dosis que en la combinación de dosis fija, pero como productos separados.

Prevención de eventos cardiovasculares:

Rosuvastatina/Ezetimiba está indicado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (ver sección 5.1) como terapia de sustitución en pacientes adultos con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA), que están adecuadamente controlados con los productos individuales administrados simultáneamente al mismo nivel de dosis que en el medicamento de combinación fija, pero como productos separados.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

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

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

Rosuvastatina/Ezetimiba no es adecuado para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si fuera necesario, solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis correspondientes es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada.

Rosuvastatina/Ezetimiba 15 mg/10 mg y 30 mg/10 mg comprimidos no son adecuados para el tratamiento de pacientes que requieran una dosis de 40 mg de rosuvastatina.

La administración de Rosuvastatina/Ezetimiba debe producirse ≥ 2 horas antes ó ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

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

En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de rosuvastatina está contraindicado a cualquier dosis (ver sección 4.3 y sección 5.2).

Insuficiencia hepática

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

Raza

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

Polimorfismos genéticos

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

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg (ver sección 4.4). La dosis de 40 mg de rosuvastatina está contraindicada en algunos de esos pacientes (ver sección 4.3). La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse preparados monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.

Tratamiento concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida rabdomiólisis) es mayor cuando Rosuvastatina/Ezetimiba comprimidos 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, como combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir; ver secciones 4.4 y 4.5). Siempre que sea posible, deben considerarse una medicación alternativa, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con Rosuvastatina/Ezetimiba comprimidos. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Rosuvastatina/Ezetimiba comprimidos, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de rosuvastatina (ver sección 4.5).

Forma de administración

Vía oral.

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

Trague cada cápsula entera con agua.

4.3 Contraindicaciones

- en pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- durante el embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados (ver sección 4.6)
- en pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN)
- en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver sección 4.4)
- en pacientes con miopatía (ver sección 4.4)
- en pacientes en tratamiento concomitante con ciclosporina (ver sección 4.5)

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

- insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min)
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- 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

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con la rosuvastatina, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) y la reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), que pueden poner en peligro la vida o resultar mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y ser monitorizados estrechamente. Si aparecen signos y síntomas indicativos de esta reacción, se debe interrumpir Vaxar Plus inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SJS o DRESS con el uso de Vaxar Plus, el tratamiento con rosuvastatina no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Al igual que con otros inhibidores de la HMGCoA reductasa, la tasa de notificación de rabdomiólisis asociada a la rosuvastatina en el uso postcomercialización es mayor en la dosis de 40 mg.

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

Si se sospecha la miopatía basándose en los síntomas musculares o se confirma por medio del nivel de creatina cinasa (CK), debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Vaxar Plus y cualquier otro medicamento tomado concomitantemente. Se debe advertir a todos los pacientes que inicien el tratamiento del riesgo de miopatía y se les debe indicar que informen rápidamente de cualquier dolor muscular, sensibilidad o debilidad muscular injustificada (ver sección 4.8).

Medida de la creatina cinasa

No deben medirse los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados.

Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK $> 5 \times \text{LSN}$, no se deberá iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

Este medicamento debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a miopatía/rabdomiólisis, tales como:

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

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$) no se deberá iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

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

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

En pocos casos, se ha notificado que las estatinas inducen de novo o agravan miastenia gravis o miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). En caso de agravamiento de los síntomas, debe interrumpirse el tratamiento con Vaxar Plus. Se han notificado recurrencias cuando se ha (re)administrado la misma estatina o una estatina diferente.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibríco incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada en el uso concomitante de fibratos (ver secciones 4.5 y 4.8)

No debe coadministrarse Vaxar Plus con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o antes de que hayan transcurrido 7 días desde la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En aquellos pacientes en los que el uso de ácido fusídico es esencial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas durante el tiempo

que dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas de forma combinada (ver sección 4.5). Debe recomendarse al paciente que pida inmediatamente consejo médico si experimenta cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad musculares. El tratamiento con estatinas podrá reintroducirse una vez que hayan pasado 7 días desde la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales en las que el tratamiento con ácido fusídico sistémico deba prolongarse, p. ej., para el tratamiento de infecciones graves, la administración concomitante de Vaxar Plus con ácido fusídico debe considerarse únicamente caso por caso, y bajo estrecha supervisión médica.

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

Efectos hepáticos

Como ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Vaxar Plus debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades excesivas de alcohol y/o tengan antecedentes de enfermedad hepática.

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

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina y 3 meses después de iniciarlo. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis. La tasa de notificación de acontecimientos hepáticos graves (consistentes principalmente en un aumento de las transaminasas hepáticas) en el uso poscomercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

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

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

Efectos renales

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

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC $> 30\text{kg/m}^2$, 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.

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.

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 Vaxar Plus en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de rosuvastatina (ver secciones 4.2 y 4.5).

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba administrada con fibratos (ver sección 4.3 y 4.5). Si se sospecha de la presencia de colelitiasis en un paciente tratado con Vaxar Plus y fenofibrato, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar y se debe interrumpir este tratamiento (ver secciones 4.5 y 4.8).

Anticoagulantes

Si Vaxar Plus se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (CIN) debe ser vigilado adecuadamente (ver sección 4.5).

Ciclosporina

Ver secciones 4.3 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).

Población pediátrica

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

Vaxar Plus contiene lactosa monohidrato y sodio

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones contraindicadas

Ciclosporina

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

En un estudio, 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.

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol

La dosis de 40 mg de rosuvastatina está contraindicada con el uso concomitante de fibratos (ver sección 4.3 y 4.4).

Combinaciones no recomendadas

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol

En pacientes que están recibiendo fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben conocer el posible riesgo de colelitiasis y enfermedad de la vesícula biliar (ver secciones 4.4 y 4.8). Si se sospecha colelitiasis 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 colelitiasis. 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 la rosuvastatina (ver sección 4.4).

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica.

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

Inhibidores de la proteasa

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

Inhibidores de proteínas transportadoras

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

Ácido fusídico

No se han llevado a cabo estudios de interacción entre rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis se puede ver aumentada 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

Enzimas del citocromo P450

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

En los estudios preclínicos se ha 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.

Antiácidos

La administración simultánea de 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.

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

Colestiramina

La administración simultánea de 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).

Anticoagulantes, antagonistas de la vitamina K

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 Vaxar plus a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico, o a fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente (ver sección 4.4).

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del 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.

Ticagrelor

Ticagrelor puede afectar la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. Aunque se desconoce el mecanismo exacto, en algunos casos, la coadministración de ticagrelor y rosuvastatina dio lugar a una disminución de la función renal, aumento del nivel de CPK y rabdomiólisis.

Eritromicina

El uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC_(0-t) y una disminución del 30% de la C_{max} de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS)

La administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada.

En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel).

Estatinas

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas cuando ezetimiba fue administrada concomitantemente con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

Otros medicamentos

De acuerdo a los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes 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.

Ezetimiba/rosuvastatina

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

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también tabla 1)

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

La dosis máxima diaria se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

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

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

Aumento de 2 veces o más de 2 veces el AUC de la rosuvastatina
--

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la Rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) una 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, OD (una vez al día), 14 días	5 mg, dosis única	3,8-veces ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	3,1-veces ↑
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	2,7-veces ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6-veces ↑
Teriflunomida	No disponible	2,5-veces ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3-veces ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	una 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 ↑
Capmatinib 400 mg 2 veces al día	10 mg, dosis única	2,1-veces ↑
Clopidogrel, dosis inicial de 300 mg, seguida de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	2-veces ↑
Fostamatinib 100 mg 2 veces al día	20 mg, dosis única	2,0-veces ↑
Aumento inferior a 2 veces el AUC de la rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Febuxostat 120 mg 1 vez al día	10 mg, dosis única	1,9-veces ↑
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 ↑
Dronedrona 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, una vez al día, 14 días	**1,2-veces ↑

Disminución del AUC de la rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	20% ↓
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	47% ↓
Las siguientes combinaciones/productos médicos no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre el cociente AUC de rosuvastatina en coadministración:		
Aleglitazar 0,3 mg 7 días dosificación; fenofibrato 67 mg 7 días dosificación tres veces al día; fluconazol 200 mg 11 días dosificación una vez al día; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 días dosificación dos veces al día; ketoconazol 200 mg 7 días dosificación dos veces al día; rifampicina 450 mg 7 días dosificación una vez al día; silimarina 140 mg 5 días dosificación tres veces al día.		

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Embarazo

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

Estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia, no han mostrado indicios de efectos nocivos directos o indirectos en el embarazo, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con Vaxar Plus, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

Lactancia

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

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento notificadas previamente con 1 de los componentes individuales (ezetimiba o rosuvastatina) pueden ser posibles reacciones adversas con Vaxar Plus.

En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 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. Las reacciones adversas fueron por lo general leves y pasajeras. La incidencia global de reacciones adversas fue similar entre ezetimiba y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre ezetimiba y placebo.

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados con ezetimiba (n = 2.396) y con mayor incidencia que con el placebo (n = 1.159) o en pacientes tratados con ezetimiba coadministrada con una estatina (n = 11.308) y con mayor incidencia que la estatina administrada sola (n = 9.361). Las reacciones adversas posteriores a la comercialización se derivaron de informes que contenían ezetimiba administrada sola o con una estatina. Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos de ezetimiba (como monoterapia o coadministrada con una estatina) o ezetimiba notificadas durante el uso poscomercialización, ya sea administrada sola o con una estatina, se enumeran en la siguiente tabla. Estas reacciones se presentan por clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia.

Los eventos adversos observados con rosuvastatina son generalmente leves y transitorios. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas. 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 reacciones adversas conocidas de los principios activos. Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica entre la rosuvastatina y la ezetimiba, en cuanto a efectos adversos (ver sección 5.2).

Tabla de reacciones adversas

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

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

Trastornos del sistema nervioso	frecuentes	cefalea ^{2,4} , mareos ²
	Poco frecuentes	Parestesia ⁴
	muy raras	polineuropatía ² , pérdida de memoria ²
	frecuencia no conocida	neuropatía periférica ² , alteraciones del sueño, (incluyendo insomnio y pesadillas) ² , miastenia grave, mareos ⁵ , parestesia ⁵
Trastornos oculares	frecuencia no conocida	miastenia ocular
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	sofocos ³ ; hipertensión ³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos ³
	frecuencia no conocida	tos ² , disnea ^{2,5}
Trastornos gastrointestinales	frecuentes	estreñimiento ² , náuseas ² , dolor abdominal ^{2,3} diarrea ³ ; flatulencia ³
	Poco frecuentes	dispepsia ³ ; reflujo gastroesofágico ³ ; náuseas ³ , sequedad de boca ⁴ ; gastritis ⁴
	raras	pancreatitis ²
	frecuencia no conocida	diarrea ² pancreatitis ⁵ ; estreñimiento ⁵
Trastornos hepatobiliares	raras	aumento de las transaminasas hepáticas ²
	muy raras	ictericia ² , hepatitis ²
	frecuencia no conocida	Hepatitis ⁵ , colelitiasis ⁵ , colecistitis ⁵
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	prurito ^{2,4} , exantema ^{2,4} , urticaria ^{2,4}
	frecuencia no conocida	síndrome de Stevens-Johnson ² , eritema multiforme ⁵ , reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	frecuentes	mialgia ^{2,4}
	Poco frecuentes	artralgia ³ ; espasmos musculares ³ ; dolor en el cuello ³ , dolor de espalda ⁴ ; debilidad muscular ⁴ ; dolor en las extremidades ⁴
	raras	miopatía (incluida miositis) ² , rabdomiólisis ² , síndrome tipo lupus, rotura muscular
	muy raras	artralgia ²
	frecuencia no conocida	miopatía necrotizante inmunomediada ² alteraciones en los tendones (a veces agravadas por rotura) ² , mialgia ⁵ , miopatía/ rabdomiólisis ⁵ (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios	muy raras	hematuria ²

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	muy raras	ginecomastia ²
Exploraciones complementarias	frecuentes	niveles aumentados de ALT y/o AST ⁴
	Poco frecuentes	niveles aumentados de ALT y/o AST ³ , aumento de la CPK en sangre ³ ; aumento de la gamma-glutamyltransferasa ³ ; pruebas de función hepática anormales ³
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	frecuentes	astenia ² , fatiga ³
	unfrecuentes	dolor en el pecho ³ , dolor ³ , astenia ⁴ ; edema periférico ⁴
	frecuencia no conocida	edema ² , astenia ⁵

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

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

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

⁴ Ezetimiba coadministrada con una estatina. Se observaron reacciones adversas en pacientes con ezetimiba coadministrada con una estatina (N = 11.308) y con mayor incidencia que la estatina administrada sola (N = 9.361).

⁵ Reacciones adversas adicionales de la ezetimiba, notificadas en la experiencia postcomercialización (con o sin estatina).

Como ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas tiende a depender de la dosis.

Efectos renales

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

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

Efectos sobre el músculo esquelético

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

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

Efectos hepáticos

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

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

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:

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

Valores de laboratorio

En los ensayos clínicos de monoterapia controlados, la incidencia de aumentos clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT o AST $\geq 3 \times$ LSN, consecutivos) fue similar para la ezetimiba (0,5%) y el placebo (0,3%). En los ensayos de coadministración, la incidencia fue del 1,3% para los pacientes tratados con ezetimiba coadministrada con una estatina y de 0,4% para los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis, y volvieron a los valores basales después de interrumpir el tratamiento o al continuarlo (ver sección 4.4).

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

Ezetimiba coadministrada con fenofibrato

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal (frecuente)

En un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con hiperlipidemia mixta, 625 pacientes fueron tratados durante un máximo de 12 semanas y 576 pacientes durante un máximo de 1 año. En este estudio, 172 pacientes tratados con Ezetimiba y fenofibrato completaron 12 semanas de tratamiento, y 230 pacientes tratados con Ezetimiba y fenofibrato (incluidos 109 que recibieron Ezetimiba sola durante las primeras 12 semanas) completaron 1 año de tratamiento. Este estudio no se diseñó para comparar grupos de tratamiento en relación con acontecimientos infrecuentes. Las tasas de incidencia (IC del 95%) de elevaciones clínicamente importantes ($> 3 \times$ ULN, consecutivas) de las transaminasas séricas fueron del 4,5% (1,9; 8,8) y del 2,7% (1,2; 5,4) para la monoterapia con fenofibrato y Ezetimiba coadministrada con fenofibrato, respectivamente, ajustadas por la exposición al tratamiento. Las correspondientes tasas de incidencia de colecistectomía fueron 0,6% (0,0; 3,1) y 1,7% (0,6; 4,0) para fenofibrato en monoterapia y Ezetimiba coadministrada con fenofibrato, respectivamente (ver secciones 4.4 y 4.5).

Población pediátrica

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

Rosuvastatina

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

Ezetimiba

En un estudio incluyendo pacientes pediátricos (de 6 a 10 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar (n=138), se observaron elevaciones de ALT y/o AST ($\geq 3 \times$ LSN, consecutivas) en el 1,1% (1 paciente) de los pacientes tratados con ezetimiba en

comparación con el 0% en el grupo placebo. No hubo elevaciones de la CPK ($\geq 10 \times \text{LSN}$). No se notificaron casos de miopatía.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

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

Ezetimiba

En ensayos clínicos, la administración de 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 la rata y el ratón y dosis de 3.000 mg/kg en el perro.

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

Rosuvastatina

No hay datos publicados en la literatura sobre la sobredosis de rosuvastatina. No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis con rosuvastatina.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Modificadores de los lípidos; Combinaciones de varios fármacos modificadores de los lípidos; Código ATC: C10BA06

Rosuvastatina/Ezetimiba es un producto hipolipemiente que inhibe selectivamente la absorción intestinal de colesterol y esteroides vegetales relacionados e inhibe la síntesis endógena de colesterol.

Mecanismo de acción

Rosuvastatina

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

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

Ezetimiba

Ezetimiba pertenece a una nueva 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 fíbrico y estanoles de origen vegetal). La diana molecular de ezetimiba es el transportador de esteroles, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroides.

Efectos farmacodinámicos

Rosuvastatina

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

Tabla 1. Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb) (porcentaje medio de cambio ajustado por el valor basal)

Dosis	N	C-LDL	C-Total	C-HDL	TG	C-noHDL	ApoB	ApoA1
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

Ezetimiba

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.

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.

Coadministración de rosuvastatina-ezetimiba

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

La administración de la combinación estatina/ezetimiba es eficaz para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de SCA.

Eficacia clínica y seguridad

Hipercolesterolemia primaria

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos, de 6 semanas de duración se evaluó la eficacia y seguridad de la ezetimiba (10 mg) añadida a un tratamiento estable con rosuvastatina en comparación con aumentos de la dosis de la rosuvastatina desde los 5 a los 10 mg o desde los 10 a los 20 mg (n = 440). Los datos agrupados demostraron que la ezetimiba añadida al tratamiento estable con 5 mg o

10 mg de rosuvastatina redujo un 21% el colesterol LDL. Por el contrario, la duplicación de la rosuvastatina a 10 mg o 20 mg redujo un 5,7% el colesterol LDL (la diferencia entre grupos fue del 15,2%, $p < 0,001$). Individualmente, la ezetimiba más la rosuvastatina 5 mg redujo el colesterol LDL más que la rosuvastatina 10 mg (diferencia del 12,3%, $p < 0,001$) y la ezetimiba más la rosuvastatina 10 mg redujo el colesterol LDL más que la rosuvastatina 20 mg (diferencia del 17,5%, $p < 0,001$).

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/ezetimiba 10 mg, simvastatina 80/ezetimiba 10 mg). La reducción con respecto al valor basal con las combinaciones de rosuvastatina en dosis baja fue del 59,7%, significativamente superior a las combinaciones de dosis baja de simvastatina, del 55,2% ($p < 0,05$). El tratamiento con dosis alta de rosuvastatina combinada redujo un 63,5% el colesterol LDL en comparación con el 57,4% observado con la combinación de simvastatina en dosis alta ($p < 0,001$).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con el medicamento de referencia que contiene rosuvastatina y el medicamento de referencia que contiene ezetimiba, en todos los subconjuntos de la población pediátrica en el tratamiento del colesterol elevado (ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Terapia de combinación de rosuvastatina y ezetimiba

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

Rosuvastatina

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

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

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

Eliminación: aproximadamente un 90% de la rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina. Aproximadamente el 5% se

excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%). Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de la rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la rosuvastatina.

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

Poblaciones especiales:

Edad y sexo: la edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos. Los datos de farmacocinética de rosuvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica fueron similares a los de los voluntarios adultos (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 un 50% más elevadas en comparación con voluntarios sanos.

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

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

Polimorfismos genéticos: La disponibilidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la 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 la rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian con una mayor exposición (AUC) a la rosuvastatina en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Este genotipado específico no está establecido en la práctica clínica, pero se recomienda una dosis diaria menor de rosuvastatina/ezetimiba en 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 ó 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/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 se necesita 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 importante. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con alteración 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 de 6 años de edad o mayores y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 6 años de edad. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye a pacientes con HFHo, HFH o sitosterolemia.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios en los que se administró ezetimiba junto a 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).

La administración concomitante de ezetimiba y estatinas no produjo teratogenicidad en la rata. En conejas gestantes, se observó un pequeño número de deformidades esqueléticas (vértebras torácicas y caudales fusionadas, reducción del número de vértebras caudales).

En una serie de ensayos *in vivo* e *in vitro* no se observó que ezetimiba tuviera potencial genotóxico ni cuando se administró sola ni junto con estatinas.

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 colestiasis no aumentó ni se observaron otros efectos hepatobiliares. 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 la rata macho o hembra, ni fue teratógena en la rata o el conejo, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. Ezetimiba atravesó la barrera placentaria en la rata y la coneja gestante tratadas a las que se administraron dosis repetidas de 1.000 mg/kg/día. La administración concomitante de ezetimiba y lovastatina produjo efectos embrioletales.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Crospovidona tipo A
Croscarmelosa sódica
Laurilsulfato de sodio

Povidona K 30
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PA/Al/PVC/Al que contienen 28, 30, 56, 60 y 90 comprimidos.

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

Adamed Laboratorios, S.L.U.
c/ de las Rosas de Aravaca, 31 - 2ª planta
28023 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vaxar Plus 15mg/10mg comprimidos. N.R.89.602

Vaxar Plus 30mg/10mg comprimidos. N.R.89.603

Vaxar Plus 40mg/10mg comprimidos. N.R.89.604

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

Mayo 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2024.

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/>)

