

PROYECTO DE PROSPECTO

Rosuvast Ez 5/10 - 10/10 - 20/10 - 40/10

Rosuvastatina 5 - 10 - 20 - 40 mg

Ezetimibe 10 mg

Comprimidos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Rosuvast Ez 5/10: cada Comprimido contiene: Rosuvastatina (como Rosuvastatina Cálcica) 5,00 mg, Ezetimibe 10,00 mg. Excipientes: Povidona Reticulada 11,50 mg, Carboximetilcelulosa Reticulada 16,00 mg, Amarillo Óxido Férrico 1,20 mg, Povidona 3,80 mg, Laurilsulfato de Sodio 2,00 mg, Celulosa Microcristalina 114,00 mg, Estearato de Magnesio 4,00 mg, Lactosa c.s.p. 400,00 mg.

Rosuvast Ez 10/10: cada Comprimido contiene: Rosuvastatina (como Rosuvastatina Cálcica) 10,00 mg, Ezetimibe 10,00 mg. Excipientes: Povidona Reticulada 11,50 mg, Carboximetilcelulosa Reticulada 16,00 mg, Amarillo Óxido Férrico 1,20 mg, Povidona 3,80 mg, Laurilsulfato de Sodio 2,00 mg, Celulosa Microcristalina 114,00 mg, Estearato de Magnesio 4,00 mg, Lactosa c.s.p. 400,00 mg.

Rosuvast Ez 20/10: cada Comprimido contiene: Rosuvastatina (como Rosuvastatina Cálcica) 20,00 mg, Ezetimibe 10,00 mg. Excipientes: Povidona Reticulada 11,50 mg, Carboximetilcelulosa Reticulada 16,00 mg, Povidona 3,80 mg, Laurilsulfato de Sodio 2,00 mg, Celulosa Microcristalina 114,00 mg, Estearato de Magnesio 4,00 mg, Lactosa c.s.p. 400,00 mg.

Rosuvast Ez 40/10: cada Comprimido contiene: Rosuvastatina (como Rosuvastatina Cálcica) 40,00 mg, Ezetimibe 10,00 mg. Excipientes: Povidona Reticulada 11,50 mg, Carboximetilcelulosa Reticulada 16,00 mg, Povidona 3,80 mg, Laurilsulfato de Sodio 2,00 mg, Celulosa Microcristalina 114,00 mg, Estearato de Magnesio 4,00 mg, Lactosa c.s.p. 400,00 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Modificadores de los lípidos; Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de los lípidos, Rosuvastatina y Ezetimibe.

Código ATC: C10BA06

INDICACIONES

Hipercolesterolemia primaria

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

Prevención de acontecimientos cardiovasculares

Rosuvast Ez está indicado como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con Rosuvastatina y Ezetimibe administrados de forma concomitante, en el mismo

nivel de dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados, para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Rosuvast Ez contiene Ezetimibe y Rosuvastatina, dos principios activos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios. Rosuvastatina / Ezetimibe reduce los niveles elevados de colesterol total (C-total), C-LDL, apolipoproteína B (ApoB), triglicéridos (TG) y colesterol no de las lipoproteínas de alta densidad (C-noHDL) y aumenta los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) mediante un doble mecanismo de inhibición de la absorción y de la síntesis de colesterol.

Rosuvastatina

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

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. Rosuvastatina también disminuye los cocientes de C-LDL/C-HDL, C- total/C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

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.

Ezetimibe

Mecanismo de acción

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

Ezetimibe 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, Ezetimibe inhibió la absorción intestinal de colesterol en un 54 % en comparación con placebo.

Efectos farmacodinámicos

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de Ezetimibe para inhibir la absorción de colesterol. Ezetimibe inhibió la absorción del colesterol marcado con

C14 sin mostrar efectos sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol 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 Ezetimibe con una estatina es eficaz para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA.

Farmacocinética

Terapia de combinación de Rosuvastatina y Ezetimibe

El uso concomitante de 10 mg de Rosuvastatina y 10 mg de Ezetimibe produjo un aumento de 1,2 veces del Área Bajo la Curva (ABC) de la Rosuvastatina en los sujetos hipercolesterolémicos. No es posible descartar una interacción farmacodinámica entre la Rosuvastatina y la Ezetimibe, 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-Co A reductasa circulante se atribuye a la Rosuvastatina.

Eliminación

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

Aproximadamente el 5% se excreta inalterado en la orina. La vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La vida media de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del *clearance* plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%).

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

Linealidad

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

Poblaciones especiales

Edad y sexo

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

Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el ABC medio y en la $C_{m\acute{a}x}$ 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 ABC medio y la $C_{m\acute{a}x}$. 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 (*clearance* de creatinina menor de 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 (ABC) 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 / Ezetimibe 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 10-17 o 6-17 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.

Ezetimibe

Absorción

Tras su administración oral, Ezetimibe se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente con un glucurónido fenólico que es farmacológicamente activo (Ezetimibe-glucurónido). La media de las concentraciones máximas plasmáticas ($C_{m\acute{a}x}$) tiene lugar entre 1 y 2 horas en el caso de

Ezetimibe-glucurónido y entre 4 y 12 horas en el caso de Ezetimibe. No pudo determinarse la biodisponibilidad absoluta de Ezetimibe, 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 Ezetimibe. Ezetimibe puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

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

Biotransformación

Ezetimibe 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). Ezetimibe y el complejo Ezetimibe-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 Ezetimibe como el complejo Ezetimibe-glucurónido se eliminan lentamente del plasma, con evidencia de una importante recirculación enterohepática. La vida media de Ezetimibe y del complejo Ezetimibe-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Eliminación

Tras la administración oral de Ezetimibe marcada con C14 (20 mg) a voluntarios, Ezetimibe 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 Ezetimibe 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 Ezetimibe. Por tanto, no se precisan ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada. Las concentraciones plasmáticas de Ezetimibe 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 Ezetimibe. 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 Ezetimibe en pacientes con alteración renal grave (*clearance* de creatinina menor de 30 ml/min/1,73 m²), el valor medio del ABC de Ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos. 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 Ezetimibe total de 12 veces.

Insuficiencia hepática

Tras una dosis única de 10 mg de Ezetimibe, el valor medio del ABC de Ezetimibe 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 ABC de Ezetimibe 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 Ezetimibe en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (puntuación de Child-Pugh > 9), no se recomienda Rosuvastatina / Ezetimibe en estos pacientes.

Población pediátrica

Las farmacocinéticas de Ezetimibe 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.

Datos preclínicos de seguridad

En estudios en los que se administró Ezetimibe 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 ABC para estatinas y de 500 a 2000 veces el nivel de ABC para los metabolitos activos).

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

La administración concomitante de Ezetimibe 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).

Rosuvastatina

Los datos preclínicos muestran que de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos. No se han evaluado ensayos específicos sobre los efectos en canales ERGh. Las reacciones adversas no 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.

Ezetimibe

Los estudios en animales sobre toxicidad crónica de Ezetimibe no identificaron órganos diana para efectos tóxicos. En perros tratados con Ezetimibe (> 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 Ezetimibe.

Ezetimibe 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. Ezetimibe atravesó la barrera placentaria en la rata y la coneja gestante tratadas a las que se administraron dosis repetidas de 1000 mg/kg/día. La administración concomitante de Ezetimibe y lovastatina produjo efectos embriofetales.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Rosuvastat Ez no es adecuado para el tratamiento inicial. El comienzo del tratamiento o el ajuste de la dosis, en caso de ser necesario, solo se debe efectuar con los componentes de **Rosuvast Ez** por separado (Rosuvastatina y Ezetimibe) y, una vez establecidas las dosis adecuadas, es posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas.

Los pacientes deben tomar la presentación correspondiente a su tratamiento previo. La dosis recomendada es de un comprimido de **Rosuvast Ez** al día.

Administración conjunta con fármacos secuestrantes de ácidos biliares

Rosuvast Ez debe tomarse 2 horas o más antes o 4 horas o más después de la administración de un fármaco secuestrante de ácidos biliares.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rosuvastatina / Ezetimibe en niños menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis inicial de 5 mg de Rosuvastatina. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. El comienzo del tratamiento o el ajuste de la dosis, en caso necesario, solo se debe efectuar con los componentes de **Rosuvast Ez** por separado y, una vez establecidas las dosis apropiadas, es posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas.

Insuficiencia renal

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

En pacientes con insuficiencia renal moderada (*clearance* de creatinina menor de 60 ml/min) la dosis de inicio recomendada de Rosuvastatina es de 5 mg. La presentación de 40 mg/10 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada.

En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de Rosuvastatina / Ezetimibe está contraindicado para todas las dosis.

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 **Rosuvast Ez** en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh > 9). **Rosuvast Ez** está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa.

Raza

Se ha observado una exposición sistémica aumentada a Rosuvastatina en pacientes de origen asiático. En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada de Rosuvastatina es de 5 mg. **Rosuvast Ez 40/10** está contraindicado en estos pacientes.

Polimorfismos genéticos

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la Rosuvastatina. 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 presentar miopatía, la dosis de inicio recomendada de Rosuvastatina es de 5 mg. **Rosuvast Ez 40/10** está contraindicado en algunos de estos pacientes.

Terapia concomitante

La Rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ejemplo, OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) es mayor cuando Rosuvastatina / Ezetimibe se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de Rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, incluidas combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y/o tipranavir).

Siempre que sea posible, deben considerarse medicaciones alternativas y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con Rosuvastatina / Ezetimibe. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Rosuvastatina / Ezetimibe, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante así como los ajustes posológicos de Rosuvastatina.

Modo de administración

Rosuvast Ez debe tomarse con cantidad suficiente de líquido una vez al día (de preferencia siempre a la misma hora) junto o separado de los alimentos.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos (Rosuvastatina, Ezetimibe) o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que superen tres veces el límite superior normal (LSN).
- Durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.
- Insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina menor a 30 ml/min).
- En pacientes cursando algún tipo de miopatía.
- En pacientes en tratamiento concomitante con ciclosporina.

Rosuvast Ez 40/10 está contraindicado en pacientes con factores predisponentes a miopatía / rabdomiólisis. Tales factores son:

- Insuficiencia renal moderada (*clearance* de creatinina menor a 60 ml/min).
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Antecedentes de toxicidad muscular con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa o fibratos.
- Abuso de alcohol.
- Situaciones en las que puede producirse un aumento de la concentración plasmática de Rosuvastatina.
- Pacientes asiáticos.
- Uso concomitante de fibratos

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con Rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ejemplo, mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la tasa notificada de rabdomiólisis asociada a Rosuvastatina en el uso posterior a la comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

En la experiencia poscomercialización con Ezetimibe, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. Sin embargo, se han comunicado muy raramente casos de rabdomiólisis con Ezetimibe en monoterapia y muy raramente con la adición de Ezetimibe 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 creatinfosfoquinasa (CPK), debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Ezetimibe, cualquier estatina y 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 que comuniquen cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad a la presión o debilidad muscular

Medida de la CPK

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

Si los valores iniciales de CPK son significativamente elevados (mayor a 5 veces el 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 CPK mayor a 5 veces el LSN, no se debe iniciar el tratamiento.

Antes del tratamiento

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, **Rosuvast Ez** debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a miopatía / rabdomiólisis. Estos factores incluyen: insuficiencia renal, hipotiroidismo, antecedentes personales o familiares de alteraciones musculares hereditarias, antecedentes de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato, abuso de alcohol, edad mayor de 70 años, situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos de CPK, uso concomitante de fibratos.

En estos pacientes debe considerarse el riesgo del tratamiento con relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda un seguimiento clínico. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (mayor a 5 veces el LSN) no se debe iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CPK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CPK sean notablemente elevados (mayor a 5 veces el LSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CPK son menores a 5 veces el LSN), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas se resuelven y los niveles de CPK se normalizan, se debería considerar la posibilidad de reiniciar el tratamiento con Rosuvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa a la dosis más baja, con una estrecha vigilancia del paciente. La monitorización rutinaria de los niveles de CPK en pacientes asintomáticos no está justificada.

Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatina, incluida la Rosuvastatina. La MNIM se

caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de CPK sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas. En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con Rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fíbrico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Rosuvastatina / Ezetimibe y gemfibrozilo. Se debe sopesar cuidadosamente el beneficio de reducciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Rosuvastatina / Ezetimibe con fibratos frente a los riesgos potenciales de estas combinaciones. La dosis de 40 mg de Rosuvastatina está contraindicada con el uso concomitante de fibratos.

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

Efectos hepáticos

En ensayos clínicos controlados en los que se administró Ezetimibe junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (mayores o iguales a 3 veces el límite superior normal).

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas 3 meses después de iniciado el 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. Las tasas notificadas de episodios hepáticos graves (consistentes principalmente en un aumento de las transaminasas hepáticas) en el uso posterior a la comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria causada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, debe tratarse la enfermedad subyacente antes del inicio del tratamiento con Rosuvastatina / Ezetimibe.

Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a Ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda **Rosuvast Ez** en estos pacientes.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con Rosuvastatina, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción de sensibilidad a medicamentos 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 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, el tratamiento con Rosuvastatina no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

Enfermedad hepática y alcohol

Rosuvast Ez debe usarse con precaución en pacientes que ingieren cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de Rosuvastatina, en particular 40 mg, siendo transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva. Las tasas notificadas de eventos renales graves en el uso posterior a la comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Se debe considerar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de los pacientes tratados con una 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. 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 100 a 125 mg/dl, índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión arterial) deberían ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las guías locales.

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 100 a 125 mg/dl.

Anticoagulantes

Si se añade Rosuvastatina / Ezetimibe a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, la Razón Internacional Normalizada (RIN) debe vigilarse adecuadamente

Fibratos

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

Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo Rosuvastatina/Ezetimibe y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse.

Ácido fusídico

Rosuvastatina / Ezetimibe no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En paciente 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 rhabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación. 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 ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de Rosuvastatina / Ezetimibe 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 Rosuvastatina / Ezetimibe en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (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 / Ezetimibe 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.

Raza

Los estudios farmacocinéticos con Rosuvastatina muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos.

Población pediátrica

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Contraindicaciones

Ciclosporina

La administración concomitante de Rosuvastatina / Ezetimibe con ciclosporina está contraindicada debido a la Rosuvastatina. Durante el tratamiento concomitante con Rosuvastatina y ciclosporina, los valores del ABC de Rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos. 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 Ezetimibe a ocho pacientes sometidos a un trasplante renal con *clearance* 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 ABC media para Ezetimibe total en comparación con una población control sana de otro estudio que estaba recibiendo únicamente Ezetimibe. 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 Ezetimibe total 12 veces superior a la encontrada en sujetos control que estaban recibiendo únicamente Ezetimibe. En un estudio cruzado de 2 periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de Ezetimibe durante 8 días y una dosis única de 100 mg de ciclosporina el día 7, resultó en un aumento medio del 15 % en el ABC 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 Ezetimibe 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 la Rosuvastatina. 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 ABC y la C_{máx}. 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.

Inhibidores de proteínas transportadoras

La Rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de flujo BCRP. La administración concomitante de Rosuvastatina / Ezetimibe con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía.

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol

La administración concomitante de Rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{máx} y el ABC de la Rosuvastatina. La administración concomitante con gemfibrozilo aumentó modestamente las concentraciones totales de Ezetimibe (aproximadamente 1,7 veces).

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa entre Rosuvastatina y fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. La administración concomitante con fenofibrato aumentó modestamente las concentraciones totales de Ezetimibe (aproximadamente 1,5 veces). Fenofibrato y otros fibratos aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos.

En pacientes que están recibiendo fenofibrato y Ezetimibe, los médicos deben conocer el posible riesgo de colelitiasis y enfermedad de la vesícula biliar. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo Ezetimibe y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse. No se ha estudiado la coadministración de Ezetimibe con otros fibratos. Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir colelitiasis. En estudios en animales, algunas veces el Ezetimibe aumentó el colesterol en la vesícula biliar pero no en todas las especies. No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de Ezetimibe.

La presentación de 40 mg /10 mg está contraindicada con el uso concomitante de fibratos.

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, 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.

Otras interacciones

Antiácidos

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

La administración simultánea de antiácidos redujo la tasa de absorción de Ezetimibe, 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 ABC 0-t y una disminución del 30% de la C_{máx} de la Rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Enzimas del citocromo P450

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

En los estudios preclínicos se ha demostrado que Ezetimibe no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del sistema del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre Ezetimibe 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 (por ejemplo, warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos de la Razón Internacional Normalizada (RIN). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de Rosuvastatina pueden resultar en una disminución del RIN. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del RIN.

La administración concomitante de Ezetimibe (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 RIN en pacientes que tomaron Ezetimibe con warfarina o fluindiona. Si se añade Rosuvastatina / Ezetimibe a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico, o a fluindiona, el RIN debe ser vigilado apropiadamente.

Anticonceptivos orales / terapia hormonal sustitutiva (THS)

La administración conjunta de Rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del ABC 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, Ezetimibe no tuvo efecto sobre la farmacocinética de anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel).

Colestiramina

La administración simultánea de colestiramina redujo el valor medio del ABC de Ezetimibe total (Ezetimibe + Ezetimibe 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 Ezetimibe a colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción.

Ezetimibe / Rosuvastatina

El uso concomitante de 10 mg de Rosuvastatina y 10 mg de Ezetimibe aumenta en 1,2 veces el ABC de Rosuvastatina en pacientes hipercolesterolémicos. No se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de efectos adversos, entre Rosuvastatina y Ezetimibe

Ticagrelor

Ticagrelor podría afectar la excreción renal de Rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de Rosuvastatina. Aunque no se conoce el mecanismo exacto, en algunos casos,

el uso concomitante de ticagrelor y Rosuvastatina condujo a una disminución de la función renal, incremento de los niveles de CPK y rhabdomiólisis.

El uso concomitante de Rosuvastatina y ticagrelor ha mostrado incrementar las concentraciones de Rosuvastatina, lo que puede resultar en un incremento del riesgo de miopatía. Se han reportado casos de miopatía y rhabdomiólisis en pacientes que utilizaban ambos productos de forma concomitante. Los casos ocurrieron más frecuentemente en pacientes que recibían 40 mg de Rosuvastatina.

Se debe monitorear a los pacientes que tomen ticagrelor de forma concomitante, especialmente aquéllos con factores de riesgo para miopatía y rhabdomiólisis y particularmente durante el inicio del tratamiento y durante el ajuste de un aumento de dosis de Rosuvastatina, para detectar signos y síntomas de miopatía.

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, Ezetimibe no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipizida, tolbutamida o midazolam en su administración concomitante.

La cimetidina no afectó la biodisponibilidad de Ezetimibe cuando se administraron concomitantemente.

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la Rosuvastatina

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 (ABC) 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).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Rosuvastatina / Ezetimibe está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

Embarazo

Rosuvastatina

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

Ezetimibe

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

Los estudios en animales sobre el uso de Ezetimibe en monoterapia no han demostrado efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal.

Lactancia

Rosuvastatina

La Rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana.

Ezetimibe

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

Fertilidad

No se dispone de datos de ensayos clínicos sobre los efectos de Ezetimibe sobre la fertilidad humana. Ezetimibe no tuvo efectos en la fertilidad de ratas macho o hembra; La Rosuvastatina a dosis más altas mostró toxicidad testicular en monos y perros.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

La influencia de **Rosuvast Ez** sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias es nula o insignificante. No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de Rosuvastatina y/o Ezetimibe sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinarias. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas con Rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con Rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); Muy raros ($< 1/10000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Raros: trombocitopenia (2).

Frecuencia no conocida: trombocitopenia (5).

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema (2).

Frecuencia no conocida: hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxis y angioedema) (5).

Trastornos endocrinos

Frecuentes: diabetes mellitus (1) (2).

Trastornos del metabolismo y 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: parestesias (4).

Muy raros: polineuropatía (2), pérdida de memoria (2).

Frecuencia no conocida: neuropatía periférica (2), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas) (2), mareos (5), parestesia (5).

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: constipación (2), náusea (2), dolor abdominal (2) (3), diarrea (3), flatulencia (3).

Poco frecuentes: dispepsia (3), reflujo gastroesofágico (3), náusea (3) sequedad de boca (4); gastritis.

Raros: pancreatitis (2).

Frecuencia no conocida: diarrea (2), pancreatitis (5), constipación (5).

Trastornos hepato biliares

Raros: aumento de las transaminasas hepáticas (2).

Muy raros: 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).

Raros: miopatía (incluida miositis) (2), rabdomiólisis (2), síndromeseudolúpico (2), rotura muscular (2).

Muy raros: artralgia (2).

Frecuencia no conocida: miopatía necrotizante inmunomediada (2), alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura (2), artralgia (5), mialgia (5); miopatía / rabdomiólisis (5).

Trastornos renales y urinarios

Muy raros: hematuria (2).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: ginecomastia (2).

Trastornos generales

Frecuentes: astenia (2), fatiga (3).

Poco frecuentes: dolor en el pecho (3), dolor (3), astenia (4), edema periférico (4).

Frecuencia no conocida: edema (2), astenia (5).

Exploraciones complementarias

Frecuentes: aumento de la alanina aminotransferasas (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST) (4).

Poco frecuentes: aumento de la ALT y/o AST (3), aumento de la CPK en sangre (3), aumento de la gamma-glutamilttransferasa (3); análisis de función hepática anormal (3).

(1) La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas mayor o igual a 125 mg/dl, IMC mayor a 30 kg/m², triglicéridos elevados, historia de hipertensión arterial) para 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) Ezetimibe en monoterapia. Se observaron reacciones adversas en los pacientes tratados con Ezetimibe y una mayor incidencia que en los tratados con el placebo.

(4) Ezetimibe coadministrada con una estatina. Se observaron reacciones adversas en los pacientes que recibieron Ezetimibe coadministrada con una estatina y una mayor incidencia que con la estatina administrada como monoterapia.

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

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

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con Rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado de dos cruces o superior en menos del 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 una cruz. 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 ejemplo, mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rhabdomiólisis 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 CPK en pacientes tratados con Rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CPK son elevados (mayor a 5 veces el LSN), se deberá interrumpir el tratamiento.

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.

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas

- Disfunción sexual
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo

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

Valores de laboratorio

En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST mayor o igual a 3 veces el LSN, consecutivas) fue similar con Ezetimibe (0,5 %) y con placebo (0,3 %). En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia en los pacientes tratados con Ezetimibe 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.

En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK mayor a 10 x LSN en el 0,2 % de los pacientes a los que se les administró Ezetimibe sola frente al 0,1 % de los pacientes a los que se les administró placebo y del 0,1 % de los pacientes a los que se les administró Ezetimibe y una estatina frente a 0,4 % de los pacientes a los que se les administró una estatina sola. No

hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociado a Ezetimibe en comparación con el grupo control correspondiente (placebo o estatina sola).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de la asociación Rosuvastatina / Ezetimibe en niños menores de 18 años de edad no se ha establecido.

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 CPK mayor a 10 veces el LSN y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad de la Rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Ezetimibe

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

En un estudio distinto realizado en pacientes adolescentes (entre 10 y 17 años edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota, se observaron elevaciones de la ALT y/o AST (mayor o igual a 3 veces el LSN, consecutivas) en el 3% en el grupo que tomaba Ezetimibe/simvastatina en comparación con el 2% en el grupo que tomaba simvastatina sola; estas cifras fueron respectivamente 2% y 0% para la elevación de la CPK (mayor o igual a 10 veces el LSN). No se notificaron casos de miopatía. Estos estudios no eran adecuados para la comparación de reacciones adversas raras.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Con respecto a Rosuvastatina

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

Con respecto a Ezetimibe

En ensayos clínicos, la administración de Ezetimibe 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 5000 mg/kg de Ezetimibe en la rata y el ratón y dosis de 3000 mg/kg en el perro.

Se han comunicado unos pocos casos de sobredosis con Ezetimibe: la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas comunicadas no han sido graves. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES:

Rosuvast Ez 5/10: Envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos oblongos, color amarillo anaranjado claro, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario Exclusivo.

Rosuvast Ez 10/10: Envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos redondos, color amarillo anaranjado claro, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario Exclusivo.

Rosuvast Ez 20/10: Envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos redondos, color blanco, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario Exclusivo.

Rosuvast Ez 40/10: Envases conteniendo 30, 500 y 1000 Comprimidos oblongos, color blanco, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario Exclusivo.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **ROSUVAST EZ** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / soibago@bago.com.ar.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 60.062.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.