



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-53075536-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-53075536-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada HIPOLIPOL EZ, Certificado N° 59.705.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que por Disposición ANMAT N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el artículo 3° del Decreto No 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes farmacéuticos activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. para la especialidad medicinal que se denominará HIPOLIPOL EZ, la nueva concentración de ROSUVASTATINA (como Rosuvastatina Cálcica) 5,000/ mg EZETIMIBE 10,00 mg, con Forma Farmacéutica comprimidos, VÍA ORAL, y composición para los excipientes será: LAURIL SULFATO DE SODIO 2,000 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 243,690 mg, CROSCAMELOSA SÓDICA 20,000 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 60,000 mg, POVIDONA K30 12,000 mg, DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,000 mg, CROSPVIDONA 40,000 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 5,000 mg, ÓXIDO DE HIERRO ROJO 0,110 mg; envase primario a expendirse en Blister ALU/ PVC-ALU-OPA Envases con 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 100, 500 y 1.000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo, Contenido por unidad de venta Envases con 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 100, 500 y 1.000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo; efectuándose su elaboración en: Elaboración de todas las etapas y control de calidad Laboratorios Casasco S.A.I.C. (Av. Boyacá 237, Ciudad Autónoma de Buenos Aires), acondicionamiento primario, secundario y control de calidad Laboratorios Casasco S.A.I.C. (Calle 5 N° 186, Pilar); con la condición de expendio de venta BAJO RECETA y un periodo de vida útil de VEINTICUATRO (24) MESES, Conservar en lugar seco, desde 15° C hasta 25° C.

ARTICULO 2°. – Acéptanse los proyectos de rótulo primario según GEDO N° IF-2023-78725443-APN-DERM#ANMAT, rótulo secundario según GEDO N° IF-2023-78725437-APN-DERM#ANMAT, Prospecto según GEDO N° IF-2023-80003355-APN-DERM#ANMAT, e Información paciente según GEDO N° IF-2023-78725455-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el certificado actualizado N° 59.705, consignando lo autorizado por los artículos precedentes, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 4°.- Inscribáse la nueva concentración en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 5°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos.

Cumplido, archívese.

EX-2023-53075536-APN-DGA#ANMAT

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.02.08 11:28:04 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.08 11:28:12 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

HIPOLIPOL EZ 5/10

ROSUVASTATINA (como Rosuvastatina cálcica); EZETIMIBE

Comprimidos

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote N°

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: rotulo 1° PROD. HIPOLIPOL EZ EX-2023-53075536- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.08 21:02:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.08 21:02:20 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

HIPOLIPOL EZ 5/10

ROSUVASTATINA (como Rosuvastatina cálcica); EZETIMIBE

Comprimidos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 14 comprimidos.

Fórmula

Cada comprimido contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina Cálcica) 5,000 mg; Ezetimibe 10,000 mg.
Excipientes: lauril sulfato de sodio; lactosa monohidrato; croscarmelosa sódica; celulosa microcristalina; povidona K30; dióxido de silicio coloidal; crospovidona; estearato de magnesio; óxido de hierro rojo.

Posología: ver prospecto interno.

Esta especialidad medicinal es libre de gluten.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar seco, desde 15° C hasta 25° C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

Certificado N° 59.705

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 15, 28, 30, 56, 60, 90, 100, 500 y 1.000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Lote N°

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: rotulo 2° PROD. HIPOLIPOL EZ EX-2023-53075536- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.08 21:02:01 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.08 21:02:01 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
HIPOLIPOL EZ 5/10
ROSUVASTATINA (como Rosuvastatina cálcica) 5 mg;
EZETIMIBE 10 mg
Comprimidos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada comprimido contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina Cálcica) 5,000 mg; Ezetimibe 10,000 mg.
Excipientes: lauril sulfato de sodio 2,000 mg; lactosa monohidrato 243,690 mg; croscarmelosa sódica 20,000 mg; celulosa microcristalina 60,000 mg; povidona K30 12,000 mg; dióxido de silicio coloidal 2,000 mg; crospovidona 40,000 mg; estearato de magnesio 5,000 mg; óxido de hierro rojo 0,110 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

Código ATC: C10BA06

INDICACIONES

• *Hipercolesterolemia primaria*

HIPOLIPOL EZ está indicado para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria asociado a una dieta, apropiada en pacientes adultos controlados adecuadamente mediante la coadministración de los principios activos individuales como productos separados, a la misma dosis que en la combinación fija.

• *Prevención de eventos cardiovasculares*

HIPOLIPOL EZ está indicado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria y síndrome coronario agudo controlados adecuadamente mediante la coadministración de los principios activos individuales como productos separados a la misma dosis que en la combinación fija.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Rosuvastatina

Rosuvastatina pertenece al grupo farmacoterapéutico de los inhibidores de la enzima 3-hidroxi-metilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa). Rosuvastatina es un



inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A a mavalonato, un precursor del colesterol.

Rosuvastatina aumenta el número de receptores hepáticos de LDL-C en la superficie celular para promover la captación y el catabolismo de LDL-C e inhibe la síntesis hepática de VLDL reduciendo la cantidad total de partículas de VLDL y LDL.

Ezetimibe

Ezetimibe es un compuesto reductor de lípidos que inhibe selectivamente la absorción intestinal de colesterol y fitoesteroles relacionados.

Ezetimibe es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que le diferencia de otras familias de agentes hipolipemiantes (por ejemplo, estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fíbrico y estanoles de origen vegetal). El objetivo molecular de Ezetimibe es el transportador de esterol, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroles.

Farmacodinamia

Rosuvastatina

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

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	ApoAI
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.

Ezetimibe

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.

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

Co-administración de Rosuvastatina y Ezetimibe:

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 enfermedad coronaria y antecedentes de un síndrome coronario agudo.

Eficacia clínica

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos, de 6 semanas de duración se evaluó la eficacia de Ezetimibe (10 mg) añadido a un tratamiento estable con Rosuvastatina en comparación con aumentos de la dosis de Rosuvastatina desde los 5 a los 10 mg o desde los 10 a los 20 mg (n = 440). Los datos agrupados demostraron que Ezetimibe añadido al tratamiento estable con 5 mg o 10 mg de Rosuvastatina redujo un 21% el colesterol LDL. Por el contrario, la duplicación de Rosuvastatina a 10 mg o 20 mg redujo un 5,7% el colesterol LDL (la diferencia entre grupos fue del 15,2%, $p < 0,001$). Individualmente, Ezetimibe más Rosuvastatina 5 mg redujo el colesterol LDL más que Rosuvastatina 10 mg (diferencia del 12,3%, $p < 0,001$) y Ezetimibe más Rosuvastatina 10 mg redujo el colesterol LDL más que Rosuvastatina 20 mg (diferencia del 17,5%, $p < 0,001$).



Un estudio aleatorizado de 6 semanas se diseñó para investigar la eficacia y seguridad de Rosuvastatina 40 mg sola o en combinación con Ezetimibe 10 mg en pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria (n = 469).

Un número significativamente mayor de los pacientes que recibieron Rosuvastatina/Ezetimibe 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 Ezetimibe 10 mg, Rosuvastatina 20 mg/Ezetimibe 10 mg, simvastatina 40/Ezetimibe 10 mg, simvastatina 80/Ezetimibe 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).

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 AUC de Rosuvastatina en los sujetos hipercolesterolémicos. No es posible descartar una interacción farmacodinámica entre Rosuvastatina y 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: Rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento del C-LDL. El volumen de distribución de Rosuvastatina es de aproximadamente 134 l. Rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

Metabolismo: Rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios in vitro de metabolismo realizados en hepatocitos humanos indican que Rosuvastatina no es un buen sustrato del metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19,



3A4 y la 2D6. Los principales metabolitos identificados son el N-desmetilado y el lactónico. El metabolito N-desmetilado es aproximadamente un 50% menos activo que Rosuvastatina, mientras que el lactónico se considera clínicamente inactivo. Más de un 90% de la actividad de inhibición de la HMG-Co A reductasa circulante se atribuye a Rosuvastatina.

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

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

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

Poblaciones especiales

Edad y sexo: la edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de Rosuvastatina en adultos. La exposición en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica parece ser similar o inferior que en pacientes adultos con dislipidemia.

Raza: los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC medio y en la Cmax 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 Cmax. 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 elevada 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 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 Rosuvastatina, implica a las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) y/o ABCG2 (BCRP) existe un riesgo de exposición aumentada a Rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian con una mayor exposición (AUC) a Rosuvastatina en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Este genotipo 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_{max}) 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.

Metabolismo: 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 semivida de Ezetimibe y del complejo Ezetimibe-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Excreción: tras la administración oral de Ezetimibe marcada con ¹⁴C (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 recuperaron 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

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 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 AUC 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.

Insuficiencia renal: tras la administración de una dosis única de 10 mg de Ezetimibe en pacientes con alteración renal grave (n=8; CrCl medio < 30 ml/min/1,73 m²), el valor medio del AUC de Ezetimibe 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 Ezetimibe total de 12 veces.

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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El paciente debe seguir una dieta baja en grasas adecuada y continuar con esta dieta durante el tratamiento con Rosuvastatina/Ezetimibe. La dosis recomendada es de un comprimido al día. Se puede tomar con o sin alimentos. Rosuvastatina/Ezetimibe no es adecuado para el tratamiento inicial. El comienzo del tratamiento o el ajuste de la dosis, en caso necesario, sólo deben efectuarse con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis adecuadas, es posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas. Rosuvastatina/Ezetimibe debe tomarse ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de una resina secuestradora de ácido biliar.

Población pediátrica

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

Uso en 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 monocomponentes y, una vez establecidas las dosis apropiadas, es posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina a <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada de Rosuvastatina es de 5 mg. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse los monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de Rosuvastatina está contraindicado para cualquier dosis.

Dosis en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con Rosuvastatina/Ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh >9). Rosuvastatina/Ezetimibe está contraindicado 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. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse los 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 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 la miopatía, la dosis de inicio recomendada de Rosuvastatina es de 5 mg. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse los monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.

Terapia concomitante

Rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rhabdomiólisis) 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 ej., 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.

Método de administración

Vía oral.

Rosuvastatina/Ezetimibe debe tomarse una vez al día a la misma hora del día, con o sin alimentos. El comprimido debe tragarse entero con agua.

CONTRAINDICACIONES

Rosuvastatina/Ezetimibe está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida 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 supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Pacientes con miopatía.
- Pacientes en tratamiento concomitante con ciclosporina.
- Pacientes que reciben la combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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.

En la experiencia post-comercialización 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 sérico de la enzima creatinina fosfoquinasa (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.

Efectos hepáticos

En ensayos clínicos controlados en los que se administró Ezetimibe junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 x límite superior normal [LSN]). 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.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, debe tratarse la enfermedad subyacente antes de iniciar el 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 Rosuvastatina/Ezetimibe en estos pacientes.

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.

Medición de los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK)

No deben medirse los niveles de creatina fosfoquinasa (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 (>5 xLSN) 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 >5 xLSN, no se debe iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

Igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina/Ezetimibe 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 > 70 años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos
- 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 CPK son significativamente elevados (>5xLSN) 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 (>5xLSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CPK son < 5xLSN), debe interrumpirse el tratamiento. 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 Rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina fosfoquinasa 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 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/Ezetimibe y gemfibrozilo. Debe sopesarse cuidadosamente el beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Rosuvastatina/ Ezetimibe con fibratos frente a los riesgos potenciales de estas combinaciones.



No debe emplearse Rosuvastatina/Ezetimibe 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 graves metabólicos, endocrinos o electrolíticos; o convulsiones no controladas).

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 pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación. Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

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

Raza

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

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 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/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.

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 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², 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.

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ezetimibe cuando se administra junto con fibratos. Si se sospecha colestasis en un paciente que está recibiendo Rosuvastatina/Ezetimibe y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse.

Anticoagulantes

Si se añade Rosuvastatina/Ezetimibe a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe vigilarse adecuadamente.

Ciclosporina

Ver secciones Contraindicaciones e Interacciones.

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.

Enfermedad hepática y alcohol

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

Información específica relacionada con el producto

Contiene lactosa. Aquellos pacientes con condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa galactosa no deben consumir este producto.

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 este producto inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SJS o DRESS con el uso de este producto, el tratamiento con este producto no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

Interacciones medicamentosas

Contraindicaciones

Ciclosporina: 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. La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

Rosuvastatina/Ezetimibe está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina. En un estudio, la administración de una dosis única de 10 mg de Ezetimibe 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 Ezetimibe total en comparación con una población control sana, de otro estudio (n=17) 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 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 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 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 AUC y la Cmax. Se puede considerar el uso concomitante de Rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de Rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a Rosuvastatina. La combinación no es adecuada para la terapia inicial.

La iniciación del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, solo debe realizarse con los monocomponentes y tras fijar las dosis adecuadas es posible el cambio a la combinación de dosis fijas de la dosis adecuada.

Inhibidores de proteínas transportadoras: Rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de Rosuvastatina/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 Cmax y el AUC de 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 colestiasis y enfermedad de la vesícula biliar. Si se sospecha colestiasis 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 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.

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.

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 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 AUC_{0-t} y una disminución del 30% de la C_{max} de Rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Enzimas del citocromo P450: los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que Rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, Rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre 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 (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de Rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

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

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, Ezetimibe no tuvo efecto sobre la farmacocinética de anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel).

Colestiramina: la administración simultánea de colestiramina redujo el valor medio del área bajo la curva (AUC) 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.

Estatinas: no se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes cuando Ezetimibe se administró junto 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, Ezetimibe no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipizida, tolbutamida o midazolam en su

administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de Ezetimibe cuando se administraron concomitantemente.

Ticagrelor: Ticagrelor podría afectar a la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. Aunque no se conoce el mecanismo exacto, en algunos casos, el uso concomitante de ticagrelor y rosuvastatina condujo a una disminución de la función renal, incremento de los niveles de CPK y rhabdomiólisis.

Interacciones que precisan ajustes posológicos de Rosuvastatina (ver también tabla debajo):

Cuando sea necesario administrar Rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a 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 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).

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

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de 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
Darolutamida 600 mg 2 veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	↑ 5,2 veces
Ciclosporina 75 mg a 200 mg, 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 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 ↑
Simeprevir 150 mg 1 vez al día, 7 días	10 mg, dosis única	↑ 2,8 veces
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6-veces ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3-veces ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir	una vez al día, 7 días	



120 mg 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
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	2 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*
Gemfibrozilo 600 mg 2 vez al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,6 veces
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces
Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	↑ 1,4 veces
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces **
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%

*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y Rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a Rosuvastatina en monoterapia.

El aumento se indica como “ ↑ ”, disminución como “ ↓ ”.

AUC = área bajo la curva

**Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de Rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa.

Las siguientes combinaciones de medicamentos no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre el ratio AUC de la rosuvastatina en la coadministración: Aleglitazar 0,3 mg durante 7 días; fenofibrato 67 mg, 3 veces al día, durante 7 días; fluconazol 200 mg, una vez al día, durante 11 días; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, 2 veces al día, durante 8 días; ketoconazol 200 mg, 2 veces al día, durante 7 días; rifampina 450 mg, una vez al día, durante 7 días; silimarina 140 mg, 3 veces al día, durante 5 días.

La combinación no es adecuada para la terapia inicial. El tratamiento inicial o el ajuste de la dosis, si es necesario, sólo debe realizarse con los monocomponentes y,

después de establecer las dosis adecuadas, es posible el cambio a la combinación a dosis fija de la resistencia adecuada.

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 lesivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal.

Lactancia

Rosuvastatina

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 hay ensayos clínicos disponibles sobre los efectos de Ezetimibe sobre la fertilidad en humanos. Ezetimibe no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho y hembra.

Uso en pediatría

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.

Uso en geriatría

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 monocomponentes y, una vez establecidas las dosis apropiadas, es posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Rosuvastatina/Ezetimibe sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de Rosuvastatina y/o Ezetimibe 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.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con Rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio.

En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con Rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg de Ezetimibe 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 Ezetimibe y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre Ezetimibe y placebo.

Según los datos disponibles, en los ensayos clínicos se trataron 1.200 pacientes con una combinación de Rosuvastatina y Ezetimibe. Como se ha notificado en la bibliografía publicada, los acontecimientos adversos más frecuentes relativos al tratamiento combinado de Rosuvastatina y Ezetimibe son aumento de las transaminasas hepáticas, problemas gastrointestinales y dolor muscular. Son reacciones adversas conocidas de los principios activos. No se puede descartar una interacción farmacodinámica entre Rosuvastatina y Ezetimibe, en cuanto a efectos adversos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación Órgano sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			Trombocitopenia ²		Trombocitopenia ⁵
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema ²		Hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxis y angioedema) ⁵
Trastornos endócrinos	Diabetes mellitus ^{1,2}				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito ³			
Trastornos psiquiátricos					Depresión ^{2,5}
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^{2,4} , mareos ²	Parestesia ⁴		Polineuropatía ² , pérdida de memoria ²	neuropatía periférica ² , Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas) ² ; mareo ⁵ ; parestesia ⁵
Trastornos vasculares		Sofocos ³ , hipertensión ³			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos ³			tos ² , disnea ^{2,5}
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento ² , náusea ² , dolor abdominal ^{2,3} , diarrea ³ , flatulencia ³	Dispepsia ³ , reflujo gastroesofágico ³ , náusea ³ , sequedad de boca ⁴ , gastritis	Pancreatitis ²		diarrea ² pancreatitis ⁵ ; estreñimiento ⁵
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las transaminasas hepáticas ²	Ictericia ² , hepatitis ²	hepatitis ⁵ , colelitiasis ⁵ , colecistitis ⁵
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito ^{2,4} , exantema ^{2,4} , urticaria ^{2,4}			síndrome de Stevens-Johnson ² , eritema multiforme ⁵
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia ^{2,4}	Artralgia ³ , espasmos musculares ³ , dolor en el cuello ³ , dolor de espalda ⁴ , debilidad muscular ⁴ , dolor en las extremidades ⁴	Miopatía (incluida miositis) ² , rabdomiólisis ²	Artralgia ²	miopatía necrotizante inmunomediada ² , alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura ² , artralgia ⁵ , mialgia ³ ; miopatía/rabdomiolisis ⁵
Trastornos renales y				Hematuria ²	

urinarios					
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Ginecomastia ²	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia ² , fatiga ³	dolor en el pecho ³ , dolor ³ , astenia ⁴ ; edema periférico ⁴			edema ² , astenia ⁵
Exploraciones complementarias	aumento de la ALT y/o AST ⁴	aumento de la ALT y/o AST ³ ; aumento de la CPK en sangre ³ ; aumento de la gamma-glutamilttransferasa ³ ; análisis de función hepática anormal ³			

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

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

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

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

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

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

Efectos renales: se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con Rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en $<1\%$ de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un menor incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento. Hasta la fecha, en el análisis de los datos de los ensayos

clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización no se ha identificado una asociación causal entre la proteinuria y la nefropatía aguda o progresiva.

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

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

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CPK en pacientes tratados con Rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CPK son elevados ($>5 \times \text{LSN}$), 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 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.

Valores de laboratorio:

En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST $\geq 3 \times \text{LSN}$, 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 $> 10 \times \text{LSN}$ en 4 de 1.674 (0,2 %) pacientes a los que se les administró Ezetimibe sola frente a 1 de 786 (0,1 %) pacientes a los que se les administró placebo y de 1 de 917 (0,1 %) pacientes a los que se les administró Ezetimibe y una estatina frente a 4 de 929 (0,4 %) pacientes a

los que se les administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociado a Ezetimibe en comparación con el grupo control correspondiente (placebo o estatina sola).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de 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 creatina kinasa $>10 \times \text{LSN}$ 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 Rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Ezetimibe:

Pacientes pediátricos (entre 6 y 17 años de edad):

En un estudio incluyendo pacientes pediátricos (de 6 a 10 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar ($n=138$), se observaron elevaciones de ALT y/o AST ($\geq 3 \times \text{LSN}$, consecutivas) en el 1,1% (1 paciente) de los pacientes tratados con Ezetimibe 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 realizado en pacientes adolescentes (entre 10 y 17 años edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota ($n=248$), se observaron elevaciones de la ALT y/o AST ($\geq 3 \times \text{LSN}$, consecutivas) en el 3% (4 pacientes) en el grupo que tomaba Ezetimibe/simvastatina en comparación con el 2% (2 pacientes) en el grupo que tomaba simvastatina sola; estas cifras fueron respectivamente 2% (2 pacientes) y 0% para la elevación de la CPK ($\geq 10 \times \text{LSN}$). No se notificaron casos de miopatía. Estos estudios no eran adecuados para la comparación de reacciones adversas raras.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay datos publicados sobre sobredosis con Rosuvastatina.

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

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 5.000 mg/kg de Ezetimibe 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 Ezetimibe: la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas comunicadas no han sido graves.

Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CPK. No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

PRESENTACIÓN

Envases con 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 100, 500 y 1.000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: .././..

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en lugar seco, desde 15° C hasta 25° C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

Certificado N° 59.705

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. HIPOLIPOL EZ EX-2023-53075536- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.11 18:51:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.11 18:51:32 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CONSULTE A SU MÉDICO

HIPOLIPOL EZ 5/10

ROSUVASTATINA (como Rosuvastatina cálcica) 5 mg;

EZETIMIBE 10 mg

Comprimidos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar HIPOLIPOL EZ y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

Fórmula

Cada comprimido contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina Cálcica) 5,000 mg; Ezetimibe 10,000 mg.

Excipientes: lauril sulfato de sodio; lactosa monohidrato; croscarmelosa sódica; celulosa microcristalina; povidona K30; dióxido de silicio coloidal; crospovidona; estearato de magnesio; óxido de hierro rojo.

¿Qué es HIPOLIPOL EZ y para qué se usa?

HIPOLIPOL EZ contiene dos principios activos distintos en un solo comprimido. Uno de los principios activos es Rosuvastatina, el cual pertenece al grupo de medicamentos que reducen el colesterol llamados estatinas (inhibidores de HMG-CoA reductasa). El otro principio activo es Ezetimibe, actúa reduciendo la absorción de colesterol en el tubo digestivo.

HIPOLIPOL EZ está indicado como terapia adjunta a una dieta para:

- ✓ Reducir las concentraciones de colesterol total.
- ✓ Reducir los niveles sanguíneos elevados de LDL-colesterol (colesterol "malo").
- ✓ Aumentar los niveles sanguíneos de HDL (colesterol "bueno").
- ✓ Disminuir los niveles sanguíneos elevados de triglicéridos.
- ✓ Prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria o cuadro coronario agudo.



Este medicamento actúa entonces reduciendo el colesterol de dos maneras: disminuye el colesterol que se absorbe en el tubo digestivo, así como el colesterol producido por el propio organismo.

Para la mayoría de las personas, los niveles elevados de colesterol no producen ningún síntoma. No obstante, si no se trata, los depósitos grasos pueden acumularse en las paredes de los vasos sanguíneos y estrecharlos. Algunas veces, estos vasos sanguíneos estrechados pueden bloquearse cortando así el suministro de sangre al corazón o al cerebro, lo que provocaría un ataque al corazón o un infarto cerebral. Al reducir los niveles de colesterol, se puede reducir el riesgo de tener un ataque al corazón, un infarto cerebral u otros problemas de salud relacionados.

HIPOLIPOL EZ está indicado en pacientes que no pueden reducir los niveles de colesterol con una dieta y ejercicio solamente, o a pacientes con enfermedad coronaria que necesiten reducir el riesgo de tener un evento cardiovascular. Su médico puede recetarle HIPOLIPOL EZ si ya está tomando Rosuvastatina y Ezetimibe al mismo nivel de dosis. Este medicamento no le ayuda a perder peso.

Antes de usar HIPOLIPOL EZ

No use HIPOLIPOL EZ si:

- ✓ es alérgico a Rosuvastatina, a Ezetimibe o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- ✓ tiene problemas hepáticos (de hígado).
- ✓ tiene problemas renales (de riñón).
- ✓ tiene dolores y calambres musculares repetidos o injustificados (miopatía).
- ✓ está tomando un medicamento llamado ciclosporina (utilizada por ejemplo tras un trasplante de órgano).
- ✓ está embarazada o piensa que podría estar embarazada, o está pensando en quedar embarazada. Este medicamento podría dañar su bebé.
- ✓ Toma una combinación de sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir (medicamentos utilizados para la infección vírica del hígado llamada hepatitis C).
- ✓ Ha desarrollado alguna vez una erupción cutánea grave o descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca después de tomar este producto u otro medicamento que contenga rosuvastatina.

Si usted quedara embarazada, deje de tomar HIPOLIPOL EZ y llame al médico de inmediato.

- ✓ está amamantando, ya que se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna.



Si se encuentra en alguna de estas situaciones mencionadas anteriormente (o no está seguro) consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar cualquier dosis de este medicamento.

Tenga especial cuidado con HIPOLIPOL EZ

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar este medicamento si:

- ✓ tiene o tuvo problemas hepáticos.
- ✓ Tiene o tuvo problemas de renales.
- ✓ Tiene dolores y calambres musculares repetidos o injustificados, un historial personal o familiar de problemas musculares o un historial previo de problemas musculares durante el tratamiento con otros medicamentos para disminuir los niveles de colesterol. Informe a su médico inmediatamente si tiene dolores o calambres musculares injustificados, especialmente si presenta malestar general o fiebre. Informe también a su médico o farmacéutico si presenta debilidad muscular constante.
- ✓ Es de origen asiático (por ejemplo, japonés, chino, filipino, vietnamita, coreano o indio). Su médico debe establecer la dosis adecuada para usted.
- ✓ Si toma medicamentos para tratar infecciones, incluyendo VIH (virus del SIDA) o hepatitis C, como por ejemplo lopinavir/ ritonavir y/o atazanavir o simeprevir.
- ✓ Tiene insuficiencia respiratoria grave.
- ✓ Toma otros medicamentos llamados fibratos para disminuir el colesterol.
- ✓ Ingiere regularmente grandes cantidades de alcohol.
- ✓ Su glándula tiroides no funciona correctamente (hipotiroidismo).
- ✓ Tiene 70 años de edad o mayor.
- ✓ Está tomando o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento llamado ácido fusídico (un medicamento para la infección bacteriana) por vía oral o inyectable. La combinación de ácido fusídico e HIPOLIPOL EZ puede producir problemas musculares graves (rabdomiólisis).
- ✓ Está embarazada o piensa que puede estar embarazada, o está planeando quedar embarazada.
- ✓ Está amamantando.
- ✓ Si tiene o ha tenido miastenia (una enfermedad que cursa con debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar) o miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares), ya que las estatinas a veces pueden agravar la enfermedad o provocar la aparición de miastenia



Si se encuentra en alguna de estas situaciones mencionadas anteriormente (o no está seguro): consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar cualquier dosis de este medicamento. En un número reducido de personas, las estatinas pueden afectar al hígado. Esto se detecta mediante una sencilla prueba que detecta niveles aumentados de enzimas hepáticas en la sangre. Por esta razón, su médico normalmente le realizará análisis de sangre (prueba de la función hepática) durante el tratamiento con este medicamento. Es importante que vaya al médico para realizarse los análisis.

Mientras esté tomando este medicamento su médico le vigilará estrechamente si padece diabetes o tiene riesgo de presentar diabetes. Probablemente, tendrá riesgo de desarrollar diabetes si presenta niveles altos de azúcar y grasas en sangre, tiene sobrepeso y tiene la presión arterial elevada.

Toma simultánea de otros medicamentos

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Tomar HIPOLIPOL EZ con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos. Especialmente informe a su médico si está tomando:

- ✓ Ciclosporina (empleado por ejemplo tras un trasplante de órgano para evitar el rechazo del órgano trasplantado. El efecto de Rosuvastatina aumenta con su uso conjunto). No tome HIPOLIPOL EZ si está tomando ciclosporina.
- ✓ Otros medicamentos para disminuir el colesterol llamados fibratos, que también corrigen los niveles de triglicéridos en sangre (p. ej., gemfibrozilo y otros fibratos). El efecto de Rosuvastatina aumenta cuando se usa gemfibrozilo junto a este medicamento.
- ✓ Anticoagulantes, como p. ej., warfarina, acenocumarol o fluindiona (sus efectos anticoagulantes y el riesgo de hemorragia pueden aumentar mientras se toma junto con este medicamento), o clopidogrel.
- ✓ Ticagrelor, es un antiagregante de plaquetas que podría causar acumulación de Rosuvastatina en el organismo por afectar la eliminación renal.
- ✓ Colestiramina (un medicamento para bajar el colesterol), porque afecta a la forma en la que Ezetimibe funciona.
- ✓ Los medicamentos antivirales como ritonavir con lopinavir y/o atazanavir o simeprevir o velpatasvir con ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir/ dasabuvir o la asociación Grazoprevir/ elbasvir o Glecaprevir/ pibrentasvir (utilizados para tratar infecciones, incluyendo infecciones por el VIH o por hepatitis C).



- ✓ Tratamientos para la indigestión que contengan aluminio y magnesio (utilizados para neutralizar el ácido del estómago, ya que reducen el nivel de Rosuvastatina en plasma). Este efecto se puede mitigar tomando este tipo de medicamentos por lo menos 2 horas después de haber tomado la Rosuvastatina.
- ✓ Eritromicina (un antibiótico). El efecto de Rosuvastatina disminuye con su uso conjunto.
- ✓ Ácido fusídico. Si tiene que tomar ácido fusídico oral para tratar una infección bacteriana, deberá interrumpir temporalmente la toma de este medicamento. Su médico le indicará cuándo puede volver a tomar de forma segura HIPOLIPOL EZ. La toma de este medicamento junto con ácido fusídico puede ocasionar raramente debilidad, dolor o sensibilidad musculares (rabdomiólisis).
- ✓ Terapia de reemplazo hormonal (aumento de los niveles de hormonas en la sangre).
- ✓ Anticonceptivos orales.
- ✓ Regorafenib (indicado para tratar el cáncer).
- ✓ Darolutamida (usado para tratar el cáncer).
- ✓ Sofosbuvir, voxilaprevir, ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir, velpatasvir, grazoprevir, elbasvir, glecaprevir, pibrentasvir.

Si no está seguro pregunte a su médico o farmacéutico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

¿Cómo usar HIPOLIPOL EZ?

Tome HIPOLIPOL EZ exactamente como se lo indicó el médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Debe seguir manteniendo una dieta baja en colesterol y haciendo ejercicio mientras tome HIPOLIPOL EZ. La dosis diaria recomendada para adultos es un comprimido. Tome HIPOLIPOL EZ una vez al día. Puede tomarlo a cualquier hora del día, junto con o sin alimentos. Trague cada comprimido entero con agua. Tome su medicamento a la misma hora cada día. Este medicamento no es adecuado para iniciar un tratamiento. El inicio del tratamiento o los ajustes de las dosis, en caso necesario, sólo deben realizarse tomando los principios activos por separado, y una vez ajustadas las dosis adecuadas, ya es posible cambiar a la dosis apropiada de HIPOLIPOL EZ. Controles regulares de los niveles de colesterol: Es importante que visite a su médico regularmente para realizarse controles del

colesterol, con objeto de comprobar que sus niveles de colesterol se han normalizado y se mantienen en niveles apropiados.

Embarazo y lactancia

No tome HIPOLIPOL EZ si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Si se queda embarazada mientras esté tomando este medicamento, deje de tomarlo inmediatamente e informe a su médico. Las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con este medicamento. No tome HIPOLIPOL EZ si está en periodo de lactancia, ya que se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna.

Uso en niños

No se recomienda el uso de HIPOLIPOL EZ en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Uso en ancianos

En pacientes mayores de 70 años se recomienda una dosis inicial de 5 mg de rosuvastatina; la combinación a dosis fija no es apropiada para el tratamiento inicial.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que este medicamento interfiera con su capacidad para conducir o usar maquinaria. Sin embargo, algunas personas pueden sentir mareos después de tomar este medicamento. Si se encuentra mareado, no conduzca ni use maquinaria

Toma conjunta de HIPOLIPOL EZ con alimentos y bebidas

HIPOLIPOL EZ se puede tomar con o sin alimentos.

Uso apropiado del medicamento HIPOLIPOL EZ

Si se olvidó de tomar HIPOLIPOL EZ

No se preocupe, omita la dosis olvidada y tome la siguiente dosis programada a la hora prevista. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con HIPOLIPOL EZ

Consulte a su médico si quiere interrumpir el tratamiento con este medicamento. Sus niveles de colesterol pueden aumentar otra vez si deja de tomar este medicamento. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

A tener en cuenta mientras toma HIPOLIPOL EZ

Efectos indeseables (adversos)

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar HIPOLIPOL EZ y busque asistencia médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos: Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

Reacciones alérgicas como hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, las cuales pueden causar dificultad en la respiración y para tragar.

Dolores y calambres musculares injustificados que duran más de lo esperado. En raras ocasiones, esto puede convertirse en un daño muscular potencialmente mortal conocido como rhabdomiólisis, lo que conduce a malestar general, fiebre e insuficiencia renal.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Úlceras o ampollas en la piel, boca, ojos y genitales. Estos podrían ser signos del síndrome de Stevens-Johnson (una reacción alérgica potencialmente mortal que afecta a la piel y a las membranas mucosas).

Otra reacción adversa grave en piel que se podría presentar, es la reacción con eosinofilia (aumento de un tipo de glóbulos blancos en sangre) y síntomas sistémicos, como erupción de la piel, fiebre alta, ganglios, (llamada DRESS) que puede poner en peligro la vida.

Si usted tiene alguna reacción en la piel antes de iniciar el tratamiento con HIPOLIPOL EZ, debe informarle a su médico para que él decida si es adecuado indicarle la medicación.

En caso de que usted ya esté en tratamiento con HIPOLIPOL EZ y note que aparece una reacción en piel (úlceras, ampollas, erupción, etc), debe interrumpir el tratamiento y consultar con su médico.

Otros efectos adversos:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- ✓ Dolor de cabeza.
- ✓ Estreñimiento.
- ✓ Malestar general.
- ✓ Dolor muscular.



- ✓ Debilidad.
- ✓ Mareo.
- ✓ Diabetes. Esto es más probable si tiene altos los niveles de azúcar y lípidos en sangre, sobrepeso y su tensión arterial elevada.

Su médico le controlará mientras esté tomando este medicamento;

- ✓ Dolor de estómago.
- ✓ Diarrea.
- ✓ Flatulencia (exceso de gas en el tracto intestinal).
- ✓ Sentirse cansado.
- ✓ Niveles altos en algunos resultados de análisis de sangre de la función hepática (transaminasas).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- ✓ Erupción cutánea, picor, urticaria.
- ✓ Niveles altos en algunos resultados de análisis de sangre de la función muscular (Test de la Creatina Kinasa).
- ✓ Tos.
- ✓ Indigestión.
- ✓ Ardor de estómago.
- ✓ Dolor en las articulaciones.
- ✓ Espasmos musculares.
- ✓ Dolor en el cuello.
- ✓ Disminución del apetito.
- ✓ Dolor.
- ✓ Dolor en el pecho.
- ✓ Sofocos.
- ✓ Presión arterial alta.
- ✓ Sensación de hormigueo.
- ✓ Sequedad de boca.
- ✓ Inflamación de estómago.
- ✓ Dolor de espalda.
- ✓ Dolor muscular.
- ✓ Dolor en los brazos y en las piernas.
- ✓ Hinchazón, especialmente de las manos y los pies.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- ✓ Inflamación del páncreas, que provoca un dolor intenso de estómago que puede extenderse a la espalda.

- ✓ Reducción de los niveles de plaquetas sanguíneas.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- ✓ Ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos).
- ✓ Inflamación del hígado (hepatitis).
- ✓ Trazas de sangre en la orina.
- ✓ Lesión de los nervios de las piernas y brazos (como entumecimiento).
- ✓ Pérdida de memoria.
- ✓ Aumento del tamaño de las mamas en hombres (ginecomastia).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- ✓ Dificultad para respirar.
- ✓ Edema (hinchazón).
- ✓ Alteraciones del sueño, incluyendo insomnio y pesadillas.
- ✓ Disfunción sexual.
- ✓ Depresión.
- ✓ Problemas respiratorios incluyendo tos persistente y/o dificultad para respirar o fiebre.
- ✓ Lesiones en los tendones.
- ✓ Debilidad muscular constante.
- ✓ Cálculos o inflamación de la vesícula biliar (que puede causar dolor abdominal, náuseas, vómitos).

¿Cómo conservar HIPOLIPOL EZ?

- Conservar en lugar seco, desde 15° C hasta 25° C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Presentación

Envases con 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 100, 500 y 1.000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: ../../..

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

Si Ud. toma dosis mayores de HIPOLIPOL EZ de las que debiera

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694



Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No lo recomiende a otras personas”.**

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar
la ficha que está en la Página Web de la ANMAT**

**<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a
ANMAT responde 0800-333-1234”**

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA
NACION.

Certificado N° 59.705

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. HIPOLIPOL EZ EX-2023-53075536- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.08 21:02:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.08 21:02:39 -03:00