



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-24925642-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-24925642-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SERVIER ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada COMBICOL 10mg/10mg / ROSUVASTATINA (COMO SAL DE ZINC) – EZETIMIBA y COMBICOL 20mg/10mg / ROSUVASTATINA (COMO SAL DE ZINC) - EZETIMIBA; forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS / ROSUVASTATINA (COMO SAL DE ZINC) 10 mg- EZETIMIBA 10 mg y CAPSULAS DURAS / ROSUVASTATINA (COMO SAL DE ZINC) 20 mg- EZETIMIBA 10 mg, Certificado N° 59.418.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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 1º. – Autorízase a la firma SERVIER ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada COMBICOL 10mg/10mg / ROSUVASTATINA (COMO SAL DE ZINC) – EZETIMIBA y COMBICOL 20mg/10mg / ROSUVASTATINA (COMO SAL DE ZINC) - EZETIMIBA; forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS / ROSUVASTATINA (COMO SAL DE ZINC) 10 mg- EZETIMIBA 10 mg y CAPSULAS DURAS / ROSUVASTATINA (COMO SAL DE ZINC) 20 mg- EZETIMIBA 10 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-53723958-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-53724074-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 59.418, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-24925642-APN-DGA#ANMAT

Mb

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.06.06 17:39:44 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 17:39:46 -03:00

COMBICOL 10 mg/10 mg
COMBICOL 20 mg/10 mg
ROSUVASTATINA (COMO SAL DE ZINC) 10 mg- EZETIMIBA 10 mg
ROSUVASTATINA (COMO SAL DE ZINC) 20 mg- EZETIMIBA 10 mg
CÁPSULAS DURAS

INDUSTRIA HÚNGARA

FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Vía de administración: Oral.

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

- Cada cápsula dura contiene 2 comprimidos conteniendo 10 mg de rosuvastatina (10,68 mg como Rosuvastatina zinc) y 10 mg de Ezetimiba.
- Cada cápsula dura contiene 2 comprimidos conteniendo 20 mg de rosuvastatina (21,36 mg como Rosuvastatina zinc) y 10 mg de Ezetimiba.

Excipientes

Rosuvastatina: Celulosa microcristalina silicificada, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio. **Ezetimiba:** Povidona, Celulosa microcristalina, Manitol, Hidroxipropilcelulosa poco sustituida, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Esterato de magnesio

Cápsula de gelatina vacía

Cabeza: Gelatina, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo. **Cuerpo:** Gelatina, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes modificadores de los lípidos; combinación de varios agentes modificadores de los lípidos.

Código ATC: C10BA06

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Hipercolesterolemia primaria

Está indicado para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria como complemento a la dieta y tratamiento sustitutivo en pacientes adultos bien controlados con los principios activos individuales administrados de forma concomitante en la misma dosis que en la asociación en dosis fijas, pero como medicamentos separados.

Prevención de eventos cardiovasculares

COMBICOL está indicado como tratamiento sustitutivo en pacientes adultos con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA), que ya se controlan adecuadamente con los componentes individuales administrados de forma simultánea por separado en las mismas dosis que las de la asociación en dosis fijas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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 hepáticos de las LDL 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

La rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol LDL, colesterol total y triglicéridos, e incrementa los niveles de colesterol HDL. También disminuye los niveles de ApoB, c-noHDL, y TG-VLDL, e incrementa los valores de ApoA 1 (ver Cuadro siguiente). La rosuvastatina también disminuye los cocientes de c-LDL/c-HDL, c-total/c-HDL, c-noHDL/c-HDL y ApoB/ApoA 1.

Relación dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb) (cambio porcentual medio ajustado respecto al inicio)

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

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

Ezetimiba

Mecanismo de acción

La Ezetimiba es una nueva clase de compuestos hipocolesterolemiantes que inhibe selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados. La Ezetimiba es activa por vía oral y tiene un mecanismo de acción que la diferencia de otras clases de compuestos hipocolesterolemiantes (p. ej., estatinas, secuestradores de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fíbrico y estanoles de origen vegetal). La diana molecular de la Ezetimiba es el transportador de esteroides Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal del colesterol y los fitoesteroides.

La Ezetimiba se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, reduciendo el paso de colesterol del 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 estudio clínico de 2 semanas de duración en el que se incluyó a 18 pacientes con hipercolesterolemia,

La Ezetimiba inhibió en un 54 % la absorción intestinal de colesterol en comparación con placebo.

Efectos farmacodinámicos

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de la Ezetimiba para inhibir la absorción de colesterol. La Ezetimiba inhibió la absorción de colesterol marcado con C¹⁴ sin ningún efecto sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol o vitaminas liposolubles A y D.

En los estudios epidemiológicos se ha comprobado que la morbimortalidad cardiovascular varía de manera directamente proporcional a los niveles de c-total y c-LDL, y de manera inversamente proporcional al nivel de c-HDL.

La administración de ezetimiba con una estatina es eficaz para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de síndrome coronario agudo.

Administración conjunta de rosuvastatina y Ezetimiba

Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y con grupos paralelos de 6 semanas se evaluó la seguridad y eficacia de la Ezetimiba (10 mg) administrada conjuntamente con una dosis fija de rosuvastatina en comparación con un aumento de la dosis de rosuvastatina de 5 a 10 mg o de 10 a 20 mg ($n = 440$). Los datos agrupados demostraron que la Ezetimiba asociada a una dosis estable de 5 mg o 10 mg de rosuvastatina reducía el colesterol LDL en un 21 %. En cambio, doblar la dosis de rosuvastatina a 10 mg o 20 mg permitió una reducción del colesterol del 5,7 % (diferencia entre grupos del 15,2 %; $p < 0,001$). De manera individual, la administración conjunta de Ezetimiba y 5 mg de rosuvastatina redujo el c-LDL en mayor medida que la dosis de 10 mg de rosuvastatina (diferencia del 12,3 %; $p < 0,001$), y la administración conjunta de Ezetimiba y 10 mg de rosuvastatina redujo el c-LDL en mayor medida que la dosis de 20 mg de rosuvastatina (diferencia del 17,5 %; $p < 0,001$).

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado de 6 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de la dosis de 40 mg de rosuvastatina en monoterapia o en asociación con 10 mg de Ezetimiba en pacientes con alto riesgo de cardiopatía coronaria ($n = 469$). Un número significativamente mayor de pacientes que recibían la asociación de rosuvastatina/Ezetimiba respecto a los que recibían rosuvastatina en monoterapia lograron su objetivo de colesterol LDL según el ATP III (< 100 mg/dl, 94,0 % frente al 79,1 %; $p < 0,001$). La dosis de 40 mg de rosuvastatina fue eficaz a la hora de mejorar el perfil lipídico aterógeno en esta población de alto riesgo.

En un estudio aleatorizado, abierto y de 12 semanas de duración se estudió el grado de reducción del nivel de LDL en cada grupo de tratamiento (rosuvastatina 10 mg/Ezetimiba 10 mg, rosuvastatina 20 mg/Ezetimiba 10 mg, simvastatina 40 mg/Ezetimiba 10 mg, simvastatina 80 mg/Ezetimiba 10 mg). La reducción obtenida con las asociaciones de la dosis baja de rosuvastatina respecto a los valores iniciales fue del 59,7 %, lo cual es significativamente superior a la reducción con las asociaciones de la dosis baja de simvastatina (55,2 %; $p < 0,05$). El tratamiento con la asociación de la dosis elevada de rosuvastatina redujo el colesterol LDL en un 63,5 % frente a una reducción del 57,4 % obtenida con la asociación de la dosis elevada de simvastatina ($p < 0,001$).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar resultados de ensayos realizados con LIPOROSA en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipercolesterolemia (ver sección **Posología y forma de administración - población pediátrica**).

Propiedades farmacocinéticas

Asociación de rosuvastatina y Ezetimiba

La administración conjunta de 10 mg de rosuvastatina y 10 mg de Ezetimiba en sujetos con hipercolesterolemia da lugar a valores del AUC de la rosuvastatina 1,2 veces superiores. No puede excluirse que se produzcan reacciones adversas debidas a una interacción farmacodinámica entre la rosuvastatina y la Ezetimiba.

Rosuvastatina

Absorción: las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 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. Alrededor del 90 % de la rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

Biotransformación: el metabolismo de la rosuvastatina es escaso (aproximadamente el 10 %). Los estudios *in vitro* del metabolismo realizados con hepatocitos humanos indican que la rosuvastatina no es un buen sustrato para el metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada fue CYP2C9 y, en menor medida, 2C19, 3A4 y 2D6. Los principales metabolitos identificados son N-desmetil y lactona. El metabolito N-desmetil es un 50 % menos activo que la rosuvastatina, mientras que la forma lactona se considera clínicamente inactiva. La rosuvastatina representa más del 90 % de la actividad inhibidora de la HMG-CoA-reductasa circulante.

Eliminación: en torno al 90 % de la dosis de rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en la orina. Alrededor del 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 de aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7 %).

Al igual que 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/no 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 o el sexo no tuvieron ningún efecto de importancia clínica sobre la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos. La exposición en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica parece ser similar o inferior a la de pacientes adultos con dislipidemia (ver «Población pediátrica» más adelante).

Raza: los estudios farmacocinéticos muestran un aumento aproximado del doble en la mediana de AUC y $C_{m\acute{a}x}$ en sujetos de origen asiático (japoneses, chinos, filipinos, vietnamitas y coreanos) en comparación con los de raza blanca. Los sujetos indo-asiáticos presentan un aumento aproximado en una proporción de 1,3 en la mediana de AUC y $C_{m\acute{a}x}$.

Un análisis farmacocinético de la población no reveló ninguna diferencia clínicamente relevante en la farmacocinética entre los grupos de raza blanca y de raza negra.

Insuficiencia renal: en un estudio llevado a cabo en sujetos con distintos grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal leve a moderada no afectó a las concentraciones plasmáticas de la rosuvastatina ni de su metabolito N-desmetil. Los sujetos con insuficiencia grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) presentaron un aumento del triple de la concentración plasmática y un aumento de 9 veces la concentración del metabolito N-desmetil en comparación con los voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en estado de equilibrio en sujetos sometidos a hemodiálisis fueron alrededor del 50 % más elevadas en comparación con los voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: en un estudio llevado a cabo en pacientes con distintos grados de insuficiencia hepática, no hubo pruebas de un aumento de la exposición a la rosuvastatina en sujetos con puntuaciones de Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, dos sujetos con puntuaciones de Child-Pugh de 8 y 9 mostraron un aumento de la exposición sistémica de, por lo menos, el doble en comparación con los sujetos con puntuaciones de Child-Pugh más bajas. No se dispone de experiencia en sujetos con puntuaciones de Child-Pugh superiores a 9.

Polimorfismos genéticos: en la eliminación de los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, incluida la rosuvastatina, participan las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismos genéticos en SLC01B1 (OATP1B1) y/o ABCG2 (BCRP) existe riesgo de mayor exposición a la rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLC01B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian a una mayor exposición (AUC) a la rosuvastatina en comparación con los genotipos SLC01B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Este genotipado específico no está arraigado en la práctica clínica, si bien para los pacientes que se sabe que tienen este tipo de polimorfismos se recomienda una dosis diaria más baja de COMBICOL.

Población pediátrica: dos estudios farmacocinéticos con rosuvastatina (administrada en forma de comprimidos) en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 10-17 o 6-17 años de edad (un total de 214 pacientes) mostraron que la exposición en pacientes pediátricos es comparable o inferior a la de los pacientes adultos. La exposición a la rosuvastatina era predecible en lo que respecta a la relación dosis-tiempo en un periodo de 2 años.

Ezetimiba

Absorción: tras su administración oral, la Ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente con un glucurónido fenólico que es farmacológicamente activo (Ezetimiba-glucurónido).

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) medias tienen lugar en un plazo de 1 a 2 horas para Ezetimiba-glucurónido y de 4 a 12 horas para la Ezetimiba. No se puede determinar la biodisponibilidad absoluta de la Ezetimiba, ya que el compuesto es prácticamente insoluble en los medios acuosos adecuados para inyección.

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

Distribución: la Ezetimiba se une en un 99,7 % a las proteínas plasmáticas humanas, y el complejo Ezetimiba-glucurónido, en un 88-92 %.

Biotransformación: la Ezetimiba se metaboliza principalmente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con glucurónidos (reacción de fase II), con

excreción biliar posterior. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (reacción de fase I). La Ezetimiba y el complejo Ezetimiba-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco que se detectan en el plasma; representan alrededor del 10-20 % y del 80-90 % del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto la Ezetimiba como el complejo Ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma, con indicios de una significativa recirculación enterohepática. La semivida de la Ezetimiba y el complejo Ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Eliminación: tras la administración oral de Ezetimiba marcada con C¹⁴ (20 mg) en humanos, la Ezetimiba total representó aproximadamente el 93 % de la radiactividad total en plasma. En torno al 78 % y el 11 % de la radiactividad administrada se recuperó en heces y orina, respectivamente, a lo largo de un periodo de recogida de 10 días. A las 48 horas ya no había niveles de radiactividad detectables en plasma.

Poblaciones especiales

Edad y sexo: las concentraciones plasmáticas de Ezetimiba total son aproximadamente dos veces mayores en las personas de edad avanzada (≥65 años) que en los adultos jóvenes (de 18 a 45 años). Tanto la reducción del c-LDL como el perfil de seguridad son comparables entre personas de edad avanzada y jóvenes tratados con Ezetimiba. Por tanto, no se requiere ningún ajuste de la dosis en las personas de edad avanzada. Las concentraciones plasmáticas de Ezetimiba total son ligeramente más altas (aproximadamente 20 %) en las mujeres que en los hombres. Tanto la reducción de c-LDL como el perfil de seguridad son comparables entre hombres y mujeres tratados con Ezetimiba. Por tanto, no se requiere ningún ajuste de la dosis en función del sexo.

Insuficiencia renal: tras la administración de una dosis única de 10 mg de Ezetimiba en pacientes con enfermedad renal grave ($n = 8$; CrCl medio ≤ 30 mL/min/1,73 m²), el AUC media de Ezetimiba total aumentó aproximadamente en una proporción de 1,5 en comparación con los sujetos sanos ($n = 9$). Este resultado no se considera clínicamente significativo. No se precisa ningún ajuste de la dosis en los pacientes con disfunción renal.

En este estudio, la exposición a la Ezetimiba total de otro paciente (que había recibido un trasplante renal y tomaba numerosos medicamentos, entre ellos ciclosporina) fue 12 veces mayor.

Insuficiencia hepática: tras una dosis única de 10 mg de Ezetimiba, el AUC media de Ezetimiba total aumentó aproximadamente en una proporción de 1,7 en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 o 6) en comparación con los sujetos sanos. En un estudio de dosis múltiples de 14 días (10 mg al día) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9), el AUC media de Ezetimiba total fue aproximadamente 4 veces mayor el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No se precisa ningún ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a la Ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación de Child Pugh >9), no se recomienda COMBICOL en estos pacientes (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

Población pediátrica: La farmacocinética de la Ezetimiba es similar en los adultos y los niños ≥6 años. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 6 años de edad. La experiencia clínica en niños y adolescentes incluye a pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica y homocigótica, o sitosterolemia.

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios en los que se administró Ezetimiba junto con estatinas, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente los que se asocian habitualmente a las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento con solo estatinas. Esto se atribuye a las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el marco del tratamiento concomitante. No se produjeron tales interacciones en los estudios clínicos. Se produjeron miopatías en ratas solamente después de la exposición a dosis que fueron varias veces superiores a la dosis terapéutica en humanos (aproximadamente 20 veces el nivel del AUC para estatinas y de 500 a 2000 veces el nivel del AUC para los metabolitos activos).

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

La administración conjunta de la Ezetimiba y estatinas no es teratógena en ratas. En conejas gestantes, se observó un pequeño número de anomalías esqueléticas (vértebras torácicas y caudales fusionadas, reducción del número de vértebras caudales).

Rosuvastatina: según los datos preclínicos basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y carcinogenicidad, no existe un riesgo especial en humanos. No se han evaluado los ensayos específicos sobre los efectos en hERG. Las reacciones adversas no descritas en los estudios clínicos, pero observadas en animales con niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica, son las siguientes: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas, se observaron cambios histopatológicos hepáticos en ratones y ratas, probablemente debidos a la acción farmacológica de la rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula biliar en perros, pero no en monos. Además, se observó toxicidad testicular en monos y perros con dosis más altas. La toxicidad para la reproducción fue evidente en ratas, con una disminución del tamaño y el peso de las camadas, y por el número de crías que sobrevivieron con dosis tóxicas para la madre, en las que las exposiciones sistémicas fueron varias veces superiores a las dosis terapéuticas.

Ezetimiba: en los estudios en animales sobre la toxicidad crónica de la Ezetimiba, no se identificaron órganos diana de los efectos tóxicos. En perros tratados con Ezetimiba ($\geq 0,03$ mg/kg/día) durante cuatro semanas, la concentración de colesterol en la bilis fue de 2,5 a 3,5 veces mayor. Sin embargo, en un estudio de un año de duración en perros a los que se administraron dosis de hasta 300 mg/kg/día, no se observó una mayor incidencia de coleditiasis ni de otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la relevancia de estos datos para los humanos. No puede excluirse un riesgo litógeno asociado al uso de la Ezetimiba en dosis terapéuticas.

La Ezetimiba no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra, no fue teratógena en ratas o conejos, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. La Ezetimiba atravesó la barrera placentaria en ratas y conejas gestantes que recibieron dosis repetidas de 1000 mg/kg/día. La administración concomitante de Ezetimiba y lovastatina produjo muertes embrionarias.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

COMBICOL está indicado en pacientes adultos bien controlados con los principios activos individuales administrados de forma concomitante en las mismas dosis que la asociación recomendada.

El paciente debe seguir una dieta hipolipemiante adecuada, que deberá mantener durante el tratamiento con COMBICOL.

La dosis diaria recomendada es una cápsula de la dosis indicada, con o sin alimentos. COMBICOL no es adecuado para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, se deben realizar únicamente con los principios activos individuales. El cambio a la asociación en dosis fijas de la presentación apropiada solo es posible después de establecer las dosis adecuadas.

COMBICOL 10 mg/10 mg y 20 mg/10 mg no es adecuado para el tratamiento de pacientes que requieren una dosis de 40 mg de rosuvastatina.

COMBICOL debe tomarse más de 2 horas antes o bien más de 4 horas después de la administración de un secuestrador de ácidos biliares.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de COMBICOL en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones **Reacciones adversas**, **Propiedades farmacodinámicas** y **Propiedades farmacocinéticas**, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Uso en pacientes de edad avanzada

En pacientes de más de 70 años se recomienda una dosis inicial de 5 mg de rosuvastatina (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**). La asociación no es adecuada para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, se deben realizar únicamente con los principios activos individuales. El cambio a la asociación en dosis fijas en la presentación apropiada solo es posible después de establecer las dosis adecuadas.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min) es de 5 mg de rosuvastatina. La asociación en dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. Para iniciar el tratamiento o modificar la dosis deben utilizarse los principios activos individuales.

El uso de rosuvastatina está contraindicado en todas las dosis en pacientes con insuficiencia renal grave (ver **Contraindicaciones** y **Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con COMBICOL en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh >9) (ver secciones **Advertencias y precauciones especiales de empleo** y **Propiedades farmacocinéticas**). COMBICOL está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección **Contraindicaciones**).

Raza

Se ha observado un aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina en sujetos asiáticos (ver secciones **Advertencias y precauciones especiales de empleo** y **Propiedades farmacocinéticas**). La dosis inicial recomendada en pacientes de ascendencia asiática es de 5 mg de rosuvastatina. La asociación en dosis fijas no es

adecuada para el tratamiento inicial. Para iniciar el tratamiento o modificar la dosis deben utilizarse los principios activos individuales.

Polimorfismos genéticos

Hay ciertos tipos de polimorfismos genéticos que se sabe que pueden aumentar la exposición a la rosuvastatina (ver sección **Propiedades farmacocinéticas**). En los pacientes que presentan estos tipos específicos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria inferior de COMBICOL.

Pacientes con factores predisponentes a la miopatía

La dosis inicial recomendada en pacientes con factores predisponentes a la miopatía es de 5 mg de rosuvastatina (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**). La asociación en dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. Para iniciar el tratamiento o modificar la dosis deben utilizarse los principios activos individuales.

Tratamiento concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (p. ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida rabdomiólisis) es mayor cuando se administra COMBICOL de forma simultánea con algunos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de la rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como asociaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir; ver secciones **Advertencias y precauciones especiales de empleo** y **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). Siempre que sea posible, debe considerarse el uso de medicamentos alternativos; si fuera necesario, se puede barajar la posibilidad de suspender temporalmente el tratamiento con COMBICOL. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con COMBICOL deberán analizarse detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento simultáneo y los ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver sección **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Forma de administración: Vía oral. *COMBICOL debe tomarse una vez al día siempre a la misma hora, con o sin alimentos. La cápsula debe tragarse entera con un vaso de agua.*

CONTRAINDICACIONES

COMBICOL está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina, Ezetimiba) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección **Composición cualitativa y cuantitativa**,
- en pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior de normalidad (LSN),
- durante el embarazo y la lactancia, y en mujeres con capacidad de concebir que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados,
- en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min),
- en pacientes con miopatía,
- en pacientes en tratamiento concomitante con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (VER INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS

DE INTERACCIÓN)

- en pacientes en tratamiento concomitante con ciclosporina.

(Ver secciones **Advertencias y precauciones especiales de empleo**, **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** y **Propiedades farmacocinéticas**)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves con el uso de rosuvastatina, incluidos síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y vigilarlos estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender el tratamiento con Combicol inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS con el uso de Combicol, el tratamiento con Combicol no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, p. ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis, con todas las dosis, especialmente, con dosis superiores a 20 mg.

En la experiencia poscomercialización con la Ezetimiba, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. No obstante, se han comunicado muy raramente casos de rabdomiólisis con la Ezetimiba en monoterapia y muy raramente con la adición de Ezetimiba a otros fármacos que se sabe que aumentan el riesgo de rabdomiólisis. Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por el nivel de creatina-quinasa, la Ezetimiba, cualquier estatina y cualquiera de estos fármacos asociados al aumento del riesgo de rabdomiólisis que el paciente esté tomando concomitantemente deberán interrumpirse de inmediato. Todos los pacientes que empiecen el tratamiento del riesgo de miopía y darles instrucciones que deben informar rápidamente si aparece dolor, dolor a la palpación o debilidad muscular sin causa aparente (ver sección **Reacciones adversas**).

Miastenia grave, miastenia ocular

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

Medición de la creatina-quinasa

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

Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5 veces el LSN), debe realizarse de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK >5 veces el LSN, no debe iniciarse el tratamiento.

Antes del tratamiento

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, COMBICOL debe prescribirse con precaución a pacientes con factores predisponentes a miopatía/rabdomiólisis. Estos factores incluyen:

- insuficiencia renal,
- hipotiroidismo,
- antecedentes personales o familiares de alteraciones musculares hereditarias,
- antecedentes de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA-reductasa o con un fibrato,
- alcoholismo,
- edad superior a 70 años,
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver sección **Propiedades farmacocinéticas**),
- uso concomitante de fibratos.

En dichos pacientes, el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación con el posible beneficio y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>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 CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados (>5 veces el LSN) o si los síntomas musculares son intensos y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son ≤5 veces el LSN), debe interrumpirse el tratamiento. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada.

Se han registrado casos muy raros de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal y elevación de la creatina-quinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

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 el gemfibrozilo, la ciclosporina, el 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 tanto, no se recomienda la asociación de COMBICOL y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de COMBICOL con fibratos o ácido nicotínico debe sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones.

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

Ácido fusídico

COMBICOL no se debe administrar simultáneamente con ácido fusídico de forma sistémica, ni antes de 7 días tras la interrupción de un tratamiento con ácido fusídico. En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes tratados simultáneamente con ácido fusídico y una estatina (ver la sección **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). Se debe aconsejar al paciente que acuda inmediatamente al médico si presenta síntomas de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

Se puede reanudar el tratamiento con estatinas siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la administración prolongada de ácido fusídico sistémico (p. ej., para el tratamiento de infecciones graves), la necesidad de administrar conjuntamente COMBICOL y ácido fusídico únicamente debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Efectos hepáticos

En ensayos controlados en los que se administró Ezetimiba junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 veces el límite superior de normalidad [LSN]).

Se recomienda realizar pruebas de la función hepática antes del inicio del tratamiento con rosuvastatina y 3 meses después. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior de normalidad, debe interrumpirse el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis.

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

Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a la Ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda el uso de COMBICOL en estos pacientes (ver sección **Propiedades farmacocinéticas**).

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva en orina y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis más altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea predictiva de enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección **Reacciones Adversas**).

Raza

Los estudios farmacocinéticos de la rosuvastatina muestran un aumento de la exposición en sujetos de origen asiático en comparación con los de raza blanca (ver secciones **Posología y forma de administración** y **Propiedades farmacocinéticas**).

Inhibidores de la proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a la rosuvastatina en sujetos tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en asociación con ritonavir. Cabe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso de COMBICOL en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y ajustar de forma ascendente la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados

con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a menos que se ajuste la dosis de COMBICOL (ver secciones **Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con el uso de algunas estatinas, especialmente en tratamientos de larga duración (ver sección **Reacciones adversas**). Los signos pueden incluir disnea, tos improductiva y deterioro general de la salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente padece enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes mellitus

Algunos datos sugieren que las estatinas como clase aumentan la glucemia y en algunos pacientes, con riesgo alto de diabetes en el futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia donde los cuidados convencionales para la diabetes son apropiados. No obstante, este riesgo se ve compensado por la reducción del riesgo vascular con estatinas y, por tanto, no debe ser una razón para suspender el tratamiento con estatinas. Los pacientes vulnerables (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser monitorizados desde un punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las directrices nacionales.

En el estudio JUPITER, la frecuencia de notificación global de diabetes *mellitus* fue del 2,8 % con la rosuvastatina y del 2,3 % con placebo, sobre todo en pacientes con una glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l.

Fibratos

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

Si se sospecha coleditiasis en un paciente que está recibiendo COMBICOL y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento debe interrumpirse (ver secciones **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Reacciones adversas**).

Anticoagulantes

Si se añade COMBICOL a la warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a la fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe vigilarse adecuadamente (ver sección **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Ciclosporina

Ver secciones **Contraindicaciones e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**.

Población pediátrica

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

Enfermedad hepática y consumo de alcohol

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

Combicol contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula dura, es decir que está esencialmente exento de sodio.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Contraindicaciones

Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC (área bajo la curva) de la rosuvastatina fueron, por término medio, 7 veces superiores a los observados en voluntarios sanos (ver sección **Contraindicaciones**). La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de ciclosporina.

La administración conjunta de COMBICOL y ciclosporina está contraindicada (ver sección **Contraindicaciones**).

En un estudio realizado en ocho pacientes sometidos a trasplante renal con un aclaramiento de creatinina >50 ml/min y en tratamiento estable con ciclosporina, la administración de una dosis única de 10 mg de Ezetimiba produjo un aumento 3,4 veces mayor (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) del AUC media de la Ezetimiba total en comparación con una población de controles sanos de otro estudio ($n = 17$) que recibían Ezetimiba sola. En un estudio diferente, en un paciente con trasplante renal e insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros muchos medicamentos se registró una exposición a la Ezetimiba total 12 veces mayor en comparación con controles concurrentes que recibían Ezetimiba sola. En un estudio cruzado y de 2 periodos realizado en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de Ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina el día 7 produjo un aumento medio del 15 % en el AUC de la ciclosporina (desde una disminución del 10 % a un aumento del 51 %) en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado ningún estudio controlado sobre el efecto de la administración conjunta de Ezetimiba sobre la exposición a la ciclosporina en pacientes con trasplante renal.

Asociaciones 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 considerable, la exposición a la rosuvastatina (ver el cuadro de la sección Interacciones con otros medicamentos). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración conjunta de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la asociación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir) en voluntarios sanos se asoció a un aumento de aproximadamente tres y siete veces, respectivamente, los valores del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de la rosuvastatina. Se puede considerar el uso concomitante de la rosuvastatina y algunas asociaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente los ajustes de la dosis de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver secciones **Posología y forma de administración, Advertencias y precauciones especiales de empleo** y el cuadro 4.5). La asociación no es adecuada para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, se deben realizar únicamente con los principios activos individuales. El cambio a la asociación en dosis fijas de la presentación apropiada solo es posible después de establecer las dosis adecuadas.

Inhibidores de proteínas transportadoras: la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, como el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de COMBICOL con fármacos inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina e incrementar el riesgo de miopatía

(ver las secciones **Posología y forma de administración**, y **Advertencias y precauciones especiales de empleo** y el cuadro 4.5).

Gemfibrozilo y otros fármacos hipolipemiantes: el uso concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la rosuvastatina (ver sección 4.4). De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica, no se espera ninguna interacción farmacocinética relevante con el fenofibrato; sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica.

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

En los pacientes que reciben fenofibrato y Ezetimiba, los médicos deberán tener en cuenta el posible riesgo de colelitiasis y enfermedad de la vesícula biliar (ver secciones **Advertencias y precauciones especiales de empleo** y **Reacciones Adversas**). Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo Ezetimiba y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento debe interrumpirse (ver sección **Reacciones Adversas**). La administración concomitante con fenofibrato o gemfibrozilo aumenta, de forma moderada, las concentraciones de Ezetimiba total (en una proporción de aproximadamente 1,5 y 1,7, respectivamente). No se ha estudiado la administración conjunta de la Ezetimiba con otros fibratos. Los fibratos pueden incrementar la excreción de colesterol a la bilis y producir colelitiasis. En los estudios en animales, algunas veces la Ezetimiba aumentó el colesterol en la bilis de la vesícula biliar, pero no en todas las especies (ver sección **Propiedades Farmacocinética**). No puede excluirse un riesgo litógeno asociado al uso terapéutico de la Ezetimiba.

Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción con la rosuvastatina y el ácido fusídico.

El riesgo de miopatía, incluida la rhabdomiólisis, puede aumentar con la administración simultánea de ácido fusídico sistémico y una estatina. Este mecanismo de interacción (ya sea farmacodinámico, farmacocinético o ambos) no se conoce todavía. Se han notificado casos de rhabdomiólisis (algunos de ellos mortales) en pacientes que recibían estos dos tratamientos.

En caso de que sea necesario el tratamiento sistémico con ácido fusídico, se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina durante el tratamiento con ácido fusídico.

Ver también la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Otras interacciones

Antiácidos: la administración simultánea de rosuvastatina con una suspensión de antiácido a base de hidróxido de aluminio y de magnesio originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de aproximadamente el 50 %. Este efecto se vio atenuado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la rosuvastatina. No se ha estudiado la importancia clínica de esta interacción.

La administración concomitante de antiácidos redujo la tasa de absorción de la Ezetimiba, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta disminución de la tasa de absorción no se considera clínicamente significativa.

Eritromicina: el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina produjo una disminución del 20 % del AUC_{0-t} y una disminución del 30 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por el aumento de 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 no es un buen sustrato para estas isoenzimas. Por tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones de importancia clínica entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4) o el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

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

Antagonistas de la vitamina K: al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, el inicio del tratamiento o el ajuste ascendente de la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p. ej., warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) pueden dar lugar a un aumento del cociente internacional normalizado (INR). La interrupción del tratamiento o el ajuste descendente de la dosis de rosuvastatina pueden derivar en una disminución del INR. En tales casos, es deseable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

La administración concomitante de Ezetimiba (10 mg una vez al día) no afectó a la biodisponibilidad de la warfarina ni al tiempo de protrombina en un estudio realizado en 12 voluntarios varones adultos sanos. No obstante, ha habido notificaciones poscomercialización de un aumento del INR en pacientes a los que se añadió Ezetimiba al tratamiento con warfarina o fluindiona. Si se añade COMBICOL a la warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a la fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe vigilarse adecuadamente (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

Ticagrelor: el ticagrelor podría afectar la excreción renal de la rosuvastatina y aumentar el riesgo de que esta se acumule. Aunque no se conoce el mecanismo exacto, el uso concomitante de ticagrelor y rosuvastatina condujo, en algunos casos, a la disminución de la función renal, el incremento de los niveles de CPK y la aparición de rabdomiólisis.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): el uso concomitante de rosuvastatina y un anticonceptivo oral dio como resultado un aumento del AUC del 26 % para etinilestradiol y del 34 % para norgestrel. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de seleccionar la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de sujetos en tratamiento concomitante con rosuvastatina y THS y, por tanto, no puede descartarse un efecto similar. Sin embargo, esta asociación se ha empleado mucho en ensayos clínicos en mujeres y fue bien tolerada.

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

Colestiramina: la administración concomitante de colestiramina redujo el AUC media de la Ezetimiba total (Ezetimiba + Ezetimiba-glucurónido) en aproximadamente el 55 %. Es posible que la reducción incremental del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) que se produciría al añadir Ezetimiba a colestiramina disminuya como consecuencia de esta interacción (ver sección **Posología y forma de administración**).

Estatinas: no se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la Ezetimiba se administró junto con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

Otros medicamentos: de acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica, no se esperan interacciones de importancia clínica entre la rosuvastatina y la digoxina.

En los estudios de interacción clínica, la Ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la dapsona, el dextrometorfano, la digoxina, la glipizida, la tolbutamida o el midazolam durante su administración conjunta. La cimetidina no afectó a la biodisponibilidad de la Ezetimiba cuando se administraron conjuntamente.

Interacciones que requieren ajustes de la dosis de rosuvastatina (ver también el cuadro a continuación): cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, deben ajustarse las dosis. Empezar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento previsto de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de rosuvastatina deberá ajustarse de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina supere la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos interactuantes, como por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento en una proporción de 1,9) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento en una proporción de 3,1).

Si se observa que el medicamento provoca un aumento de menos del doble del AUC de la rosuvastatina, no es necesario reducir la dosis inicial, si bien se debe extremar la precaución si se aumenta la dosis de rosuvastatina por encima de 20 mg.

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

Aumento del doble o más del AUC de la rosuvastatina		
Pauta posológica del medicamento interactuante	Pauta posológica de la rosuvastatina	Cambio en el AUC de la rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) 1 vez al día durante 15 días	10 mg, dosis única	↑ 7,4 veces
Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 veces
Darolutamida 600 mg 2 veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	↑ 5,2 veces
Regorafenib 160 mg 1 veza al día, 14 días	5 mg, dosis única	↑ 3,8 veces
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces
Velpatasvir 100 mg 1 vez al día	10 mg, dosis única	↑ 2,7 veces
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg 1 vez al día/ dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	↑ 2,6 veces
Teriflunomida	No disponible	↑ 2,5 veces
Grazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg 1 vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 2,3 veces
Glecaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg 1 vez al día, 7 días	15 mg, 1 vez al día, 7 días	↑ 2,2 veces
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2,1 veces

Capmatinib 400 mg 2 veces al día	10 mg, dosis única	↑ 2,1 veces
Clopidogrel dosis de ataque 300 mg, seguida de 75 mg al cabo de 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces
Fostamatinib 100 mg 2 veces al día	20 mg, dosis única	↑ 2,0 veces
Aumento de menos del doble del AUC de la rosuvastatina		
Pauta posológica del medicamento interactuante	Pauta posológica de la rosuvastatina	Cambio en el AUC de la rosuvastatina*
Febuxostat 120 mg 1 vez al día	10 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,6 veces
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces
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		
Pauta posológica del medicamento interactuante	Pauta posológica de la rosuvastatina	Cambio en el AUC de la rosuvastatina*
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↓ del 20 %
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	↓ del 47 %

*Los datos que se presentan como cambio de «x» veces representan el cociente simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina sola. Los datos que se presentan como cambio en % representan la diferencia porcentual respecto a la rosuvastatina sola.

Un aumento se indica como «↑», sin cambios como «↔» y una disminución como «↓».

**Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes dosis de rosuvastatina; en el cuadro se muestra el cociente más significativo.

AUC: área bajo la curva.

La administración conjunta con los siguientes medicamentos o combinaciones de medicamentos no tuvo un efecto clínicamente significativo en el AUC de la rosuvastatina:

Aleglitazar 0,3 mg 7 días; fenofibrato 67 mg 3 veces al día, 7 días; fluconazol 200 mg 1 vez al día, 11 días; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 8 días; ketoconazol 200 mg 2 veces al día, 7 días; rifampicina 450 mg 1 vez al día, 7 días; silimarina 140 mg 3 veces al día, 5 días.

La asociación no es adecuada para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, se deben realizar únicamente con los principios activos individuales. El cambio a la asociación en dosis fijas de la presentación apropiada solo es posible después de establecer las dosis adecuadas.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

COMBICOL está contraindicado en el embarazo y la lactancia.

Las mujeres con capacidad de concebir deben emplear métodos anticonceptivos adecuados.

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 supera los beneficios del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan datos limitados sobre la toxicidad para la reproducción (ver sección **Datos preclínicos sobre seguridad**). Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con COMBICOL, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

Ezetimiba:

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

Los estudios en animales sobre el uso de la Ezetimiba en monoterapia no han demostrado efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embriofetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal (ver sección **Datos preclínicos sobre seguridad**).

Lactancia

Rosuvastatina:

La rosuvastatina se excreta en la leche materna en ratas. No hay datos respecto a la excreción de la rosuvastatina en la leche materna humana (ver sección **Contraindicaciones**).

Ezetimiba:

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

Fertilidad

No se dispone de datos de ensayos clínicos sobre los efectos de la Ezetimiba sobre la fertilidad en humanos. La Ezetimiba no tuvo efecto alguno sobre la fertilidad de ratas macho y hembra (ver sección **Datos preclínicos sobre seguridad**).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de COMBICOL sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de la rosuvastatina y/o Ezetimiba sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. No obstante, cuando se conduzca un vehículo o se utilice maquinaria, cabe tener presente la posibilidad de aparición de mareo durante el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con la 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 estudios clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administraron 10 mg al día de Ezetimiba en monoterapia a 2396 pacientes, o bien con una estatina a 11 308 pacientes o con fenofibrato a 185 pacientes. Por lo general, las reacciones adversas fueron leves y transitorias. La incidencia global de efectos adversos fue similar entre la Ezetimiba y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue comparable entre la Ezetimiba y placebo.

De acuerdo con los datos disponibles, 1200 pacientes tomaron la asociación de rosuvastatina y Ezetimiba en estudios clínicos. Según se describe en la literatura médica, los acontecimientos adversos habituales más frecuentes relacionados con el tratamiento combinado con rosuvastatina y Ezetimiba en pacientes con hipercolesterolemia son el aumento de las transaminasas hepáticas, los problemas gastrointestinales y el dolor muscular. Estas son reacciones adversas conocidas de los principios activos. Sin embargo, no puede excluirse que se produzcan reacciones adversas debidas a una interacción farmacodinámica entre la rosuvastatina y la Ezetimiba (ver sección **Propiedades Farmacocinética**).

Listado tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia en: frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			trombocitopenia ²		trombocitopenia ³
Trastornos del sistema inmunológico			reacciones de hipersensibilidad como angioedema ²		hipersensibilidad (como erupción, urticaria, anafilaxia y angioedema) ³
Trastornos endocrinos	diabetes mellitus ^{1,2}				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		apetito disminuido ³			
Trastornos psiquiátricos					depresión ^{2,3}
Trastornos del sistema nervioso	cefalea ^{2,3} , mareo ²	parestesia ³		polineuropatía ² , pérdida de memoria ²	neuropatía periférica ² , alteraciones del sueño (como insomnio y pesadillas) ² , mareo ³ , miastenia grave
Trastornos oculares					miastenia ocular

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares		acaloramiento ³ , hipertensión ³			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos ³			tos ² , disnea ^{2,3}
Trastornos gastrointestinales	estreñimiento ² , náuseas ² , dolor abdominal ^{2,3} , diarrea ³ , flatulencia ³	dispepsia ³ , enfermedad de reflujo gastroesofágico ³ , náuseas ³ , boca seca ³ , gastritis ³	pancreatitis ²		diarrea ² , pancreatitis ³ , estreñimiento ³
Trastornos hepatobiliares			transaminasas hepáticas elevadas ²	ictericia ² , hepatitis ²	Hepatitis ³ , colelitiasis ³ , colecistitis ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		prurito ^{2,3} , erupción ^{2,3} urticaria ^{2,3}			síndrome de Stevens-Johnson ² a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme ³
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	mialgia ^{2,3}	artralgia ³ , espasmos musculares ³ , cervicalgia ³ , dolor de espalda ³ , pérdida de fuerza muscular ³ , dolor en extremidades ³	miopatía (como miositis) ² , rabdomiólisis ² , síndrome tipo lupus ² , rotura muscular ²	artralgia ²	miopatía necrosante inmunomediada ² , trastornos tendinosos, en ocasiones complicados con rotura ² , miopatía/rabdomiólisis ³ (ver Advertencias y precauciones de empleo)
Trastornos renales y urinarios				hematuria ²	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				ginecomastia ²	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia ² , fatiga ²	dolor torácico ³ , dolor ³ , astenia ³ , edema periférico ³			edema ²
Exploraciones complementarias	ALT y/o AST elevada ³	ALT y/o AST elevada ³ , CK sérica elevada ³ , gamma glutamiltransferasa elevada ³ , prueba anormal de función hepática 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 subidos, antecedentes de hipertensión) - para la rosuvastatina.

² Perfil de reacciones adversas de la rosuvastatina basado en los datos de los estudios clínicos y en la amplia experiencia poscomercialización.

³ Reacciones adversas descritas en los estudios clínicos con ezetimiba (en monoterapia o administrada junto con una estatina) o notificadas durante el uso poscomercialización de la ezetimiba en monoterapia o administrada junto con una estatina. Las reacciones adversas se observaron en pacientes tratados con ezetimiba (n = 2 396) y con una mayor incidencia que con placebo (n = 1 159) o en pacientes tratados con ezetimiba administrada junto con una estatina (n = 11 308) y con una mayor incidencia que con la estatina administrada sola (n = 9361). Las reacciones adversas poscomercialización procedieron de informes sobre la ezetimiba en monoterapia o administrada junto con una estatina.

Al igual que 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 ++ 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 pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas hasta +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento. Tras revisar los datos de los ensayos clínicos

y de la experiencia poscomercialización hasta la fecha, no se ha identificado una relación causal entre la proteinuria y la enfermedad renal aguda o progresiva. Se ha observado hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina, si bien los datos de los ensayos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja.

Efectos musculoesqueléticos: se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, p. ej., mialgia, miopatía (como miositis) y, rara vez, rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y, en particular, con dosis superiores a 20 mg.

Se ha observado un incremento de los niveles de CK relacionado con la dosis en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (>5 veces el LSN), debe interrumpirse el tratamiento (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

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

Se han notificado los siguientes acontecimientos adversos con algunas estatinas:

- disfunción sexual,
- casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en el tratamiento de larga duración (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

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

Resultados de las pruebas analíticas:

En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST ≥ 3 veces el LSN, consecutivas) fue similar con la Ezetimiba (0,5 %) y placebo (0,3 %). En ensayos clínicos de administración conjunta, la incidencia en los pacientes tratados con Ezetimiba junto con una estatina fue del 1,3 % y en los pacientes tratados con una estatina sola fue del 0,4 %. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no se asociaron a colestasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

En los ensayos clínicos, se notificaron niveles de CK >10 veces el LSN en 4 de 1674 pacientes (0,2 %) a los que se administró Ezetimiba sola frente a 1 de 786 pacientes (0,1 %) a los que se administró placebo, y en 1 de 917 pacientes (0,1 %) a los que se administró Ezetimiba junto con una estatina frente a 4 de 929 pacientes (0,4 %) a los que se administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociado a la Ezetimiba en comparación con el grupo comparativo correspondiente (placebo o estatina sola) (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de COMBICOL en niños menores de 18 años (ver sección **Propiedades Farmacodinámica**).

Rosuvastatina: en un ensayo clínico de 52 semanas de duración realizado en niños y adolescentes en comparación con adultos, se observaron elevaciones de la CK >10 veces el LSN y síntomas musculares después del ejercicio físico o aumento de la

actividad física más frecuentes en los primeros. Por lo demás, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con los adultos.

Ezetimiba:

Población pediátrica (de 6 a 17 años)

En un estudio realizado en pacientes pediátricos (entre 6 y 10 años de edad) con hipercolesterolemia familiar o no familiar heterocigótica ($n = 138$), se observaron elevaciones de la ALT y/o AST (≥ 3 veces el LSN, consecutivas) en el 1,1 % (1 paciente) de los pacientes del grupo de Ezetimiba en comparación con el 0 % del grupo de placebo. No se produjeron elevaciones de la CK (≥ 10 veces el LSN). No se notificaron casos de miopatía.

En un estudio distinto realizado en pacientes adolescentes (entre 10 y 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica ($n = 248$), se observaron elevaciones de la ALT y/o AST (≥ 3 veces el LSN, consecutivas) en el 3 % (4 pacientes) de los pacientes del grupo de Ezetimiba/simvastatina en comparación con el 2 % (2 pacientes) del grupo de simvastatina en monoterapia; estas cifras fueron respectivamente del 2 % (2 pacientes) y el 0 % en lo que se refiere a la elevación de la CK (≥ 10 veces el LSN). No se notificaron casos de miopatía.

Estos estudios no eran adecuados para la comparación de reacciones adversas raras.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

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

SOBREDOSIS

No hay datos publicados en la literatura médica acerca de la sobredosis de rosuvastatina.

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

En los ensayos clínicos, la administración de 50 mg/día de Ezetimiba a 15 voluntarios sanos durante 14 días, o de 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 Ezetimiba en ratas y ratones, y de 3000 mg/kg en perros.

Se han comunicado pocos casos de sobredosis con Ezetimiba; la mayoría no se han asociado a acontecimientos adversos. Los acontecimientos adversos notificados no han sido graves.

En caso de sobredosis, deberán instaurarse medidas sintomáticas y de apoyo. Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

En caso de sobredosis, el profesional médico debe monitorizar estrechamente al paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas: (01) 654- 6648/658-7777.
- Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

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

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN


Conservar por debajo de 30 °C.


Conservar en el embalaje exterior original, para protegerlo de la luz y la humedad.

NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envases de 10, 28, 30, 56, 60, 84 o 90 cápsulas en blísteres conformados en frío (OPA/AL/PVC// AI).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

COMBICOL 10 mg/10 mg cápsulas duras: cápsula de gelatina dura con autocierre tipo Coni-Snap no marcado, tamaño 0, con tapa de color amarillo y cuerpo de color amarillo, rellena de dos comprimidos: un comprimido de ezetimiba 10 mg blanco o casi blanco, redondo, plano, con bordes biselados, con una letra E estilizada en una cara del comprimido y el código 612 en la otra; un comprimido de rosuvastatina 10 mg blanco o casi blanco, redondo, con el símbolo  en una cara del comprimido y sin símbolo en la otra. La longitud de la cápsula es de aproximadamente 21,7 mm ($\pm 0,5$ mm).

COMBICOL 20 mg/10 mg cápsulas duras: cápsula de gelatina dura con autocierre tipo Coni-Snap no marcado, tamaño 0, con tapa de color caramelo y cuerpo de color amarillo, rellena de dos comprimidos: un comprimido de ezetimiba 10 mg blanco o casi blanco, redondo, plano, con bordes biselados, con una letra E estilizada en una cara del comprimido y el código 612 en la otra; un comprimido de rosuvastatina 20 mg blanco o casi blanco, redondo, con el símbolo  en una cara del comprimido y sin símbolo en la otra. La longitud de la cápsula es de aproximadamente 21,7 mm ($\pm 0,5$ mm).

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.418

Directora Técnica: Nayla Sabbatella, Farmacéutica

Elaborado por: Site 3, 9900 Körmend, Mátyás király u. 65. – Hungría.

Acondicionado por: Egis Pharmaceuticals Plc, Site 2, BöKényföldi út 118-120, 1165 Budapest. Hungría. Ó Egis Pharmaceuticals Plc, Site 3, 9900 Körmend, Mátyás király u. 65. – Hungría.

Representante e Importador: Servier Argentina S.A., Av. Castaños 3222 – C1406IHS, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Representante de Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francia.

Este producto NO está sujeto a plan de gestión de riesgo (PGR)

Versión vigente: FECHA DE APROBACIÓN DE ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. COMBICOL EX-2024-24925642- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.23 12:41:28 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.23 12:41:29 -03:00

COMBICOL 10 mg/10 mg
COMBICOL 20 mg/10 mg
Rosuvastatina/Ezetimiba
Cápsulas Duras

Venta Bajo Receta

Industria Húngara

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es COMBICOL y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar COMBICOL?
3. ¿Cómo tomar COMBICOL?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de COMBICOL
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es COMBICOL y para qué se utiliza?

COMBICOL contiene dos principios activos en una cápsula. Uno de los principios activos es la rosuvastatina, que pertenece a una clase de medicamentos denominados estatinas, y el otro principio activo es la Ezetimiba.

COMBICOL es un medicamento que se utiliza para reducir los niveles de colesterol total, colesterol "malo" (colesterol LDL) y cuerpos grasos, denominados triglicéridos, en la sangre. Además, también aumenta el nivel de colesterol "bueno" (colesterol HDL). Este medicamento reduce el nivel de colesterol de dos maneras: reduce el colesterol absorbido en el tubo digestivo y reduce la producción de colesterol por el propio organismo.

En la mayoría de las personas, el hecho de tener niveles de colesterol elevados no afecta al estado general ya que no se manifiesta en forma de síntoma. No obstante, si no se trata, los depósitos de grasas pueden acumularse en las paredes de los vasos sanguíneos, causando su estrechamiento.

A veces, estos vasos sanguíneos estrechados se obstruyen, lo que puede interrumpir el aporte de sangre al corazón y al cerebro, provocando de esta forma un ataque al corazón o un ictus. Al bajar los niveles de colesterol, se puede reducir el riesgo de sufrir un ataque al corazón, un ictus o problemas de salud relacionados.

COMBICOL se utiliza en pacientes cuyos niveles de colesterol no pueden controlarse solo con una dieta para reducir el colesterol. Debe continuar con su dieta para reducir el colesterol durante el tratamiento con este medicamento.

Su médico puede recetarle COMBICOL si ya está tomando rosuvastatina y Ezetimiba en las mismas dosis.

COMBICOL se utiliza en pacientes con enfermedad cardíaca. COMBICOL reduce el riesgo de ataque al corazón, de ictus, de cirugía para aumentar el flujo de sangre al corazón y de hospitalización por dolor de pecho.

COMBICOL no ayuda a perder peso.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar COMBICOL?

No tome COMBICOL:

- Si es alérgico (hipersensible) a la rosuvastatina, la Ezetimiba o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si padece alguna enfermedad hepática.
- Si padece insuficiencia renal grave.
- Si tiene dolores y calambres musculares repetidos o injustificados (miopatía).
- Si toma un medicamento llamado ciclosporina (utilizado, por ejemplo, después de un trasplante de órgano).
- Si está embarazada o en periodo de lactancia. Si se queda embarazada mientras toma COMBICOL, interrumpa el tratamiento de inmediato e informe a su médico. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con COMBICOL empleando métodos anticonceptivos apropiados.
- si alguna vez le han salido extensas erupciones o descamaciones cutáneas, ampollas y/o llagas en la boca después de tomar COMBICOL u otros medicamentos que contengan rosuvastatina.

Si presenta cualquiera de estas condiciones, o en caso de duda, póngase en contacto con su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar COMBICOL:

- Si padece problemas renales.
- Si padece problemas hepáticos.
- Si tiene dolores y calambres musculares repetidos o injustificados (miopatía), o tiene antecedentes personales o familiares de problemas musculares durante el uso de otros medicamentos para reducir el colesterol. Informe de inmediato a su médico si siente dolores y calambres musculares repetidos o injustificados, en particular si siente malestar o si tiene fiebre. También debe informar a su médico o farmacéutico si nota una debilidad muscular constante.
- 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 (ver sección 4).
- Si usted es de origen asiático (japonés, chino, filipino, vietnamita, coreano o indio). Su médico determinará la dosis de COMBICOL adecuada en su caso.
- Si toma medicamentos utilizados para combatir infecciones, incluidas las infecciones por los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o de la hepatitis C, por ejemplo, lopinavir/ritonavir y/o atazanavir o simeprevir. Consulte el apartado "Uso de COMBICOL con otros medicamentos".
- Si padece insuficiencia respiratoria grave.
- Si toma otros medicamentos denominados fibratos para reducir el colesterol. Consulte el apartado "Uso de COMBICOL con otros medicamentos".
- Si consume grandes cantidades de alcohol con regularidad.

- Si tiene trastornos de la tiroides (hipotiroidismo).
- Si tiene más de 70 años de edad (su médico determinará la dosis de COMBICOL adecuada en su caso).
- Si toma o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento denominado ácido fusídico (para el tratamiento de infecciones bacterianas) por vía oral o mediante inyección. La administración conjunta de ácido fusídico y COMBICOL puede provocar trastornos musculares graves (rabdomiólisis).

Si cualquiera de estas condiciones es aplicable en su caso, o si tiene cualquier duda, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar una dosis de COMBICOL.

Se han notificado reacciones cutáneas graves asociadas al tratamiento con rosuvastatina, como el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome DRESS (erupción con eosinofilia y síntomas sistémicos). Deje de tomar COMBICOL y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los síntomas descritos en la SECCION "POSIBLES EFECTOS ADVERSOS").

En un número reducido de personas, las estatinas pueden tener efectos en el hígado. Esto puede verificarse con un sencillo análisis para detectar niveles elevados de enzimas hepáticas en la sangre. Por este motivo, su médico le indicará que realice regularmente análisis de sangre (pruebas de la función hepática) durante el tratamiento con COMBICOL. Es importante que consulte al médico sobre las pruebas analíticas prescritas.

Si es diabético o está en riesgo de desarrollar diabetes, su médico le supervisará detenidamente mientras esté en tratamiento con este medicamento. Usted es susceptible o está en riesgo de desarrollar diabetes si presenta niveles elevados de azúcar o grasas en sangre, si tiene sobrepeso o si tiene la tensión arterial alta.

Niños y adolescentes

No se recomienda utilizar COMBICOL en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de COMBICOL con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si toma alguno de los medicamentos siguientes:

- Ciclosporina (utilizada, por ejemplo, después de un trasplante de órgano para evitar el rechazo. El efecto de la rosuvastatina se ve aumentado en caso de uso concomitante).
No tome COMBICOL si está en tratamiento con ciclosporina.
- Anticoagulantes, como la warfarina, el acenocumarol o la fluindiona (su efecto anticoagulante y el riesgo de sangrado pueden verse aumentados si se administran junto con COMBICOL), el ticagrelor o clopidogrel.
- Otros medicamentos para reducir el colesterol, denominados fibratos, que también corrigen los niveles de triglicéridos en sangre (por ejemplo, gemfibrozilo y otros fibratos). El efecto de la rosuvastatina se ve aumentado en caso de uso concomitante.
- Colestiramina (un medicamento para reducir el colesterol), ya que afecta a la acción de la Ezetimiba.
- Regorafenib (utilizado para tratar el cáncer).
- darolutamida (utilizada para tratar el cáncer);
- Cualquiera de los siguientes medicamentos utilizados para tratar infecciones víricas, incluidas la infección por el VIH y la hepatitis C, solos o en combinación (ver "Advertencias y precauciones"): ritonavir, lopinavir, atazanavir, sofosbuvir,

voxilaprevir, ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir, velpatasvir, grazoprevir, elbasvir, glecaprevir, pibrentasvir.

- Medicamentos contra la indigestión que contienen aluminio y magnesio (utilizados para neutralizar el ácido del estómago; estos reducen los niveles plasmáticos de la rosuvastatina). Este efecto se puede atenuar por la toma de este tipo de medicamentos 2 horas después de la ingesta de rosuvastatina.
- Eritromicina (un antibiótico). El efecto de la rosuvastatina disminuye en caso de uso concomitante.
- Ácido fusídico. Si debe tomar ácido fusídico para tratar una infección bacteriana, debe interrumpir temporalmente el tratamiento con COMBICOL. Su médico le indicará cuándo puede reanudar el tratamiento con COMBICOL de forma segura. La administración conjunta de ácido fusídico y COMBICOL puede causar, en raras ocasiones, debilidad, tensión o dolores musculares (rabdomiólisis). Para obtener más información sobre la rabdomiólisis, consulte la sección 4.
- Anticonceptivos orales (la píldora). Aumento de los niveles de hormonas sexuales absorbidas de la píldora.
- capmatinib (utilizado para tratar el cáncer);
- Terapia hormonal sustitutiva (aumento de los niveles hormonales en la sangre).
- fostamatinib (utilizado para tratar los recuentos bajos de plaquetas);
- febuxostat (utilizado para tratar y prevenir los niveles elevados de ácido úrico en sangre);
- teriflunomida (utilizada para tratar la esclerosis múltiple).

Si está hospitalizado o recibe tratamiento para otra dolencia, informe al personal médico de que toma COMBICOL.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No tome COMBICOL si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Si se queda embarazada mientras toma COMBICOL, interrumpa el tratamiento de inmediato e informe a su médico. Las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con COMBICOL.

No tome COMBICOL si está en periodo de lactancia, ya que no se sabe si el medicamento se excreta en la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

No se prevé que COMBICOL interfiera en la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, tenga en cuenta que algunas personas sufren mareos tras la toma de COMBICOL. Si tiene mareos, informe a su médico antes de conducir un vehículo o utilizar una máquina.

COMBICOL contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula dura; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. ¿Cómo tomar COMBICOL?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Durante el tratamiento con COMBICOL debe continuar con la dieta para reducir el colesterol y realizar ejercicio físico.

La dosis recomendada es de una cápsula de la dosis prescrita.

Tome COMBICOL una vez al día.

Puede tomar la cápsula en cualquier momento del día, con o sin alimentos. Trague la cápsula entera con un vaso de agua.

Tome el medicamento todos los días a la misma hora.

COMBICOL no es adecuado para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, se deben realizar únicamente con los principios activos individuales. El cambio al tratamiento con COMBICOL solo es posible después de establecer las dosis adecuadas.

Controles regulares de los niveles de colesterol

Es importante acudir a la consulta de su médico para realizar controles periódicos de los niveles de colesterol a fin de asegurarse de que el colesterol ha alcanzado el nivel correcto y se mantiene estable.

Si toma más COMBICOL del que debe

Consulte de inmediato a su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano para solicitar atención médica.

Si olvidó tomar COMBICOL

No se preocupe, sátese la dosis olvidada y tome la dosis siguiente en el momento previsto. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con COMBICOL

Consulte a su médico si desea interrumpir el tratamiento con COMBICOL. Si deja de tomar COMBICOL, sus niveles de colesterol podrían volver a aumentar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

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

Es importante que conozca cuáles podrían ser estos efectos adversos.

Si experimenta alguno de los siguientes efectos, interrumpa el tratamiento con COMBICOL y comuníquesele inmediatamente a su médico:

Efectos adversos raros (hasta 1 de cada 1000 personas):

- Reacciones alérgicas como hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta que pueden causar dificultad para respirar o tragar.
- Agujetas o dolores musculares inusuales que duran un tiempo anormalmente largo. Esto puede causar, raramente, lesiones musculares que pueden suponer un riesgo de amenaza vital, una afección denominada rabdomiólisis que causa malestar, fiebre e insuficiencia renal.
- Síndrome de tipo lupus (que incluye erupción, trastornos articulares y efectos en las células sanguíneas).
- Rotura muscular.

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

- manchas en el tronco rojizas no elevadas, en forma de diana o circulares, a menudo con ampollas centrales, descamación de piel, úlceras de boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson);
- erupción generalizada, temperatura corporal alta y ganglios linfáticos agrandados (síndrome DRESS o síndrome de hipersensibilidad a medicamentos);
- eritema multiforme (reacciones alérgicas de la piel y las mucosas, que pueden provocar la muerte).

Otros efectos adversos posibles

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

- Dolor de cabeza
- Estreñimiento
- Malestar general
- Dolor muscular
- Sensación de debilidad
- Vértigo
- Diabetes: es más probable si usted presenta niveles elevados de azúcar o grasas en sangre, si tiene sobrepeso o si tiene la tensión arterial alta. Su médico le supervisará a lo largo del tratamiento con este medicamento
- Dolor abdominal (de estómago)
- Diarrea
- Flatulencia (exceso de gases en el intestino)
- Sensación de fatiga
- Resultados elevados en determinados análisis de sangre de la función hepática (transaminasas)

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

- Erupción, picazón, urticaria
- Puede producirse un aumento de los niveles de proteínas en orina. Estos niveles suelen volver a la normalidad por sí solos, sin necesidad de interrumpir el tratamiento con rosuvastatina
- Resultados elevados en determinados análisis de sangre de la función muscular (CK)
- Tos
- Indigestión
- Ardor de estómago
- Dolor articular
- Espasmos musculares
- Dolor en el cuello
- Apetito disminuido
- Dolor
- Dolor en el pecho
- Sofocos
- Hipertensión arterial
- Sensación de cosquilleo
- Boca seca
- Inflamación del estómago
- Dolor de espalda
- Debilidad muscular
- Dolor en los brazos y las piernas
- Hinchazón, en particular en las manos y los pies

Efectos adversos raros (hasta 1 de cada 1000 personas):

- Inflamación del páncreas, que provoca dolor intenso en el estómago y que puede extenderse a la espalda
- Reducción de los niveles de plaquetas

Efectos adversos muy raros (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
- Afectación nerviosa en las piernas y los brazos (como entumecimiento)
- Pérdida de memoria
- Aumento de las mamas en los hombres (ginecomastia)

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

- Dificultad al respirar
- Edema (hinchazón)
- Alteración del sueño, incluido el insomnio y las pesadillas
- Dificultades sexuales
- Depresión
- Problemas respiratorios, incluida la tos persistente y/o la dificultad al respirar o la fiebre
- Afectación de los tendones
- Debilidad muscular constante
- Cálculos biliares o inflamación de la vesícula biliar (que pueden provocar dolor de abdominal, náuseas y vómitos)
- Miastenia grave (una enfermedad que provoca debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar);
- Miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares).
- Consulte a su médico si presenta debilidad en los brazos o las piernas que empeora después de periodos de actividad, visión doble o caída de los párpados, dificultad para tragar o dificultad para respirar.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación y **ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.** Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de COMBICOL

Conservar por debajo de 30 °C.

Conservar en el embalaje exterior original, para protegerlo de la luz y la humedad.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja o el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de COMBICOL

Los principios activos son la rosuvastatina (como sal de zinc) y Ezetimiba.

Las cápsulas contienen: rosuvastatina zinc equivalente a 10 mg o 20 mg de rosuvastatina y contiene 10 mg de Ezetimiba.

Los demás componentes son:

Núcleo

Celulosa microcristalina silicificada (celulosa microcristalina (E460) y sílice coloidal anhidra (E551)), sílice coloidal anhidra (E551), estearato de magnesio (E572), povidona (E1201), croscarmelosa sódica (E468), celulosa microcristalina (E460), manitol (E421), laurilsulfato de sodio (E514), hidroxipropilcelulosa poco sustituida (E463).

Envoltura de la cápsula

COMBICOL 10 mg/10 mg, cápsulas duras


Tapa y cuerpo: óxido de hierro amarillo (E172), dióxido de titanio (E171), gelatina


COMBICOL 20 mg/10 mg, cápsulas duras

Tapa: óxido de hierro rojo (E172), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), gelatina.

Cuerpo: óxido de hierro amarillo (E172), dióxido de titanio (E171), gelatina.

Aspecto de COMBICOL y contenido del envase

COMBICOL 10 mg/10 mg, cápsulas duras: cápsula de gelatina dura, sin marcas, con mecanismo de cierre tipo Coni-Snap, con tapa de color amarillo y cuerpo de color amarillo que contiene dos comprimidos: un comprimido de ezetimiba 10 mg, blanco o casi blanco, redondo, plano, con bordes biselados, con la letra E estilizada en una cara del comprimido y el código 612 en la otra; un comprimido de rosuvastatina 10 mg, blanco o casi blanco, redondo, con el símbolo  en una cara del comprimido y sin símbolo en la otra. La longitud de la cápsula es de aproximadamente 21,7 mm (± 0,5 mm).

COMBICOL 20 mg/10 mg, cápsulas duras: cápsula de gelatina dura, sin marcas, con mecanismo de cierre tipo Coni-Snap, con tapa de color caramelo y cuerpo de color amarillo que contiene dos comprimidos: un comprimido de ezetimiba 10 mg, blanco o casi blanco, redondo, plano, con bordes biselados, con la letra E estilizada en una cara del comprimido y el código 612 en la otra; un comprimido de rosuvastatina 20 mg, blanco o casi blanco, redondo, con el símbolo  en una cara del comprimido y sin símbolo en la otra. La longitud de la cápsula es de aproximadamente 21,7 mm (± 0,5 mm).

Envases de 10, 28, 30, 56, 60, 84 y 90 cápsulas duras.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.418

Directora Técnica: Nayla Sabbatella, Farmacéutica

Elaborado por: Egis Pharmaceuticals Plc, site 3, Mátyás Király U.65, 9900 Körmend. Hungría.

Acondicionado por: Egis Pharmaceuticals Plc, Site 2, BöKényföldi út 118-120, 1165 Budapest. Hungría. Ó Egis Pharmaceuticals Plc, Site 3, Mátyás Király U.65, 9900 Körmend. Hungría.

Representante e Importador: Servier Argentina S.A., Av. Castaños 3222 – C1406IHS, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Representante de Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francia.

Version: FECHA DE APROBACIÓN DE ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. COMBICOL EX-2024-24925642- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.23 12:41:37 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.23 12:41:38 -03:00