

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

ZENIBE

(Ezetimiba + Rosuvastatina)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:

ZENIBE 10 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película
ZENIBE 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película

2. VÍA ADMINISTRACIÓN: Oral.

3. INDICACIONES FARMACOLÓGICAS:

Tratamiento alternativo de las dislipidemias en pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con rosuvastatina y Ezetimiba.

Prevención de eventos cardiovasculares

Zenibe está indicado como tratamiento sustitutivo en pacientes adultos que están adecuadamente controlados con ezetimiba y rosuvastatina administrados simultáneamente, al mismo nivel de dosis que en la combinación de dosis fija, pero como productos separados para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) e historial de síndrome coronario agudo (SCA).

4. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Posología

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

Cuando se indica Zenibe para pacientes no controlados con estatinas solas, la dosis de Zenibe debe individualizarse de acuerdo con los niveles lipídicos objetivo y la respuesta del paciente.

Cuando Zenibe está indicado para pacientes que están adecuadamente controlados con ezetimiba y rosuvastatina administrados de forma concomitante al mismo nivel de dosis que en la combinación fija, pero como producto separado.

Se recomienda iniciar el tratamiento con Ezetimiba y Rosuvastatina por separado y, en caso necesario, ajustar la dosis hasta establecer la adecuada. Una vez establecida, es posible cambiar a Zenibe como combinación de dosis fija a la concentración apropiada. Zenibe no es adecuado para el tratamiento inicial.

La dosis recomendada es de un comprimido de Zenibe al día.

El paciente debe usar la concentración de medicamento según su tratamiento previo.

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

Administración conjunta con secuestrantes de ácidos biliares

Zenibe debe administrarse ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg de rosuvastatina (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). La combinación no es adecuada para el tratamiento inicial en esta población. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si fuera necesario, solo se debe efectuar con los mono-componentes y, una vez establecidas las dosis adecuadas es posible cambiar a la combinación de dosis fija a la concentración adecuada.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child Pugh de 5 a 6). El tratamiento con Zenibe no está recomendado en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación de Child Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child Pugh >9) (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y propiedades farmacocinéticas). Zenibe está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver Contraindicaciones).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de rosuvastatina en pacientes con insuficiencia renal leve.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min), se recomienda comenzar con la dosis más baja posible de rosuvastatina.

La dosis de 10 mg/40 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada.

El uso de Zenibe en pacientes con insuficiencia renal grave está contraindicado para todas las dosis.

Raza

Se ha observado una exposición sistémica aumentada de rosuvastatina en pacientes de origen asiático. En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial en esta población. Deben utilizarse preparados mono-componentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis. Zenibe 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película está contraindicado en estos pacientes.

Polimorfismos genéticos

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina. En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de Zenibe.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial en estos pacientes. Deben utilizarse preparados monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

Zenibe 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película está contraindicado en alguno de estos pacientes.

Tratamiento concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) es mayor cuando Zenibe se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, incluyendo combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y/o tipranavir. Siempre que sea posible, deben considerarse medicaciones alternativas, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con Zenibe. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Zenibe, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de rosuvastatina.

Forma de administración

Vía oral.

Zenibe debe tomarse una vez al día a la misma hora del día, con o sin alimentos. El comprimido debe tragarse entero con un trago de agua.

5. CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- En pacientes con miopatía.
- En pacientes que reciben una combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (véase la Sección de INTERACCIONES).
- En pacientes que reciben darolutamida concomitante (véase la Sección de INTERACCIONES).
- En pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.
- En pacientes que reciben belumosudil concomitante (véase la sección de INTERACCIONES)

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

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

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

- Abuso de alcohol.
- Situaciones en las que pueden darse aumentos de los niveles plasmáticos de rosuvastatina.
- Pacientes de origen asiático.
- Uso concomitante de fibratos.

6. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han reportado casos raros de rabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No puede excluirse una interacción farmacodinámica y, por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice de manera concomitante. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis asociada a rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

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

Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por un nivel de creatinina fosfoquinasa (CPK) mayor a 10 veces el límite normal superior, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Zenibe y cualquier otro medicamento que el paciente esté tomando de forma concomitante. Debe advertirse a todos los pacientes que inicien el tratamiento con Zenibe del riesgo de miopatía y que comuniquen cuanto antes cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad muscular.

Medida de la Creatina cinasa

No deben medirse los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (> 5x LSN) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK > 5x LSN, no se deberá iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

- Debe prescribirse con precaución en pacientes con factores de predisposición amiopatía/rabdomiólisis. Estos factores incluyen:
 - insuficiencia renal,
 - hipotiroidismo,
 - antecedentes personales o familiares de alteraciones musculares hereditarias,
 - antecedentes de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato,
 - abuso de alcohol,

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

- edad > 70 años,
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos,
- uso concomitante con fibratos.

En estos pacientes debe considerarse el riesgo del tratamiento con relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda un seguimiento clínico. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5x 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 (>5x LSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son \leq 5x LSN), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el restablecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización del paciente. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada.

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

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG- CoA reductasa junto con derivados del ácido fibríco incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos.

El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg de rosuvastatina está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato.

El riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis puede aumentarse mediante la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., rosuvastatina) y daptomicina (ver sección 7). Se debe considerar suspender temporalmente Zenibe en pacientes que toman daptomicina a menos que los beneficios de la administración concomitante superen el riesgo. Si no se puede evitar la administración conjunta, los niveles de CK deben medirse 2-3 veces por semana y se debe supervisar estrechamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma que pueda representar miopatía.

No debe emplearse Zenibe en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos graves, endocrinos o electrolíticos o convulsiones no controladas).

Efectos hepáticos

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

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

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

Enfermedad hepática y alcohol

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

Efectos renales

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

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC $>$ 30kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínica y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

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

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo. Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) en asociación con el tratamiento con Zenibe. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se les debe supervisar estrechamente. El tratamiento debe interrumpirse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad cutánea.

Miastenia

En algunos casos, se ha informado que las estatinas inducen miastenia gravis de novo o agravan la miastenia gravis preexistente o la miastenia ocular (ver sección REACCIONES ADVERSAS). Zenibe debe interrumpirse en caso de incidencia de síntomas o empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recurrencias de los síntomas cuando se readministró la misma estatina o una diferente.

Inhibidores de la proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso de Zenibe en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de rosuvastatina.

Fibratos

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

Anticoagulantes

Si se añade Zenibe a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el Cociente Internacional Normalizado (INR) debe vigilarse adecuadamente.

Ácido fusídico

Zenibe no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación. Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

debilidad, dolor o sensibilidad muscular.

La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de Zenibe y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Raza

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

Población pediátrica

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

Zenibe contiene lactosa monohidrato

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

7. INTERACCIONES:

Combinaciones contraindicadas:

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

En un estudio realizado con ocho pacientes a los que se había realizado un trasplante renal, que tenían un aclaramiento de creatinina de > 50 ml/min y que tomaban una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba aumentó 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) el AUC medio de ezetimiba total en comparación con una población control sana, que estaba recibiendo sólo ezetimiba, de otro estudio (n=17). En un estudio diferente, en un paciente trasplantado renal con insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros múltiples medicamentos, se demostró una exposición 12 veces mayor a la ezetimiba total comparada con controles concurrentes que estaban recibiendo sólo ezetimiba. En un estudio cruzado de dos periodos, en doce individuos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el día 7 provocó un aumento medio del 15% en la AUC de ciclosporina (intervalo, descenso del 10% hasta un aumento del 51%) comparado con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la ezetimiba coadministrada en la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal.

Combinaciones no recomendadas:

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

Fibratos: En los pacientes tratados con fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben tener presente el riesgo de colelitiasis y colecistopatía. Si se sospecha de la presencia de colelitiasis en un paciente tratado con ezetimiba y fenofibrato, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar y se debe interrumpir este tratamiento. La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo produjo un pequeño aumento de las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente).

No se ha estudiado la coadministración de ezetimiba y otros fibratos. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis y dar lugar a colelitiasis. En estudios en animales, la ezetimiba aumentó en algunas ocasiones el colesterol en la bilis de la vesícula biliar, pero no en todas las especies. No se puede descartar un riesgo litogénico asociado al uso terapéutico de la ezetimiba.

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: La administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de la rosuvastatina.

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 10 mg/40 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos.

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

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

Ácido fusídico: El riesgo de miopatías, incluida la rabdomiólisis, puede incrementarse debido a la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. Todavía se desconoce el mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámica, farmacocinética o ambas). Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, debe interrumpirse el tratamiento con rosuvastatina durante el tiempo que dure el tratamiento con ácido fusídico.

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

Otras interacciones:

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

En los estudios preclínicos, se ha comprobado que la ezetimiba no es inductor de enzimas del citocromo P450 metabolizantes medicamentosas. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre la ezetimiba y fármacos que, según se sabe, metabolizan los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o N-acetiltransferasa.

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la velocidad de absorción de la ezetimiba pero no tuvo efecto en la biodisponibilidad de la ezetimiba. Se considera que esta disminución de la velocidad de absorción no tiene importancia clínica.

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

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó el área bajo la curva (AUC) media de la ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) en aproximadamente un 55%. La reducción adicional de los niveles de colesterol-lipoproteína de baja densidad (C-LDL) que se consigue al añadir ezetimiba al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción.

Anticoagulantes, Antagonistas de la vitamina K: En un estudio en doce adultos varones sanos, la administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de la warfarina ni sobre el tiempo de protrombina. Sin embargo, ha habido informes después de la comercialización de aumentos del Cociente Internacional Normalizado (INR) en pacientes que tomaban ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si Zenibe se añade a la warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a la fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Cociente Internacional Normalizado (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

Ticagrelor: ticagrelor puede causar insuficiencia renal y afectar a la excreción renal de rosuvastatina, lo que aumenta el riesgo de acumulación de rosuvastatina.

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

En algunos casos, la administración conjunta de ticagrelor y rosuvastatina provocó una disminución de la función renal, un aumento del nivel de CPK y rabdomiólisis.

Clopidogrel: se ha demostrado que el clopidogrel aumenta la exposición a rosuvastatina en pacientes en 2 veces (ABC) y 1,3 veces ($C_{máx}$) después de la administración de la dosis de 300 mg de clopidogrel, y en 1,4 veces (ABC) sin efecto sobre la $C_{máx}$ después de la administración repetida de la dosis de 75 mg de clopidogrel.

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

Daptomicina: se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiólisis con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., rosuvastatina) coadministrada con daptomicina. Si no se puede evitar la administración conjunta, se recomienda una monitorización clínica adecuada (véase la Sección 6)

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

Otros medicamentos: Basados en datos de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones clínicamente relevantes con la digoxina. En estudios de interacción clínica, la ezetimiba no tuvo efecto en la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), glipizida, tolbutamida o midazolam durante la coadministración. La cimetidina, coadministrada con ezetimiba, no tuvo efecto en la biodisponibilidad de la ezetimiba.

Ezetimiba/rosuvastatina: el uso concomitante de 10 mg de ezetimiba y 10 mg de rosuvastatina dio lugar a un aumento de 1,2 veces en el ABC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (Tabla 1). No se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de efectos adversos, entre ezetimiba y rosuvastatina.

Ledipasvir/sofosbuvir: la administración conjunta de rosuvastatina con ledipasvir/sofosbuvir puede aumentar significativamente la concentración de rosuvastatina (aumento de varias veces en el ABC), lo que se asocia a un mayor riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis.

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver tabla a continuación): Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis. La dosis máxima diaria de rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina

INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Tabla 1 Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; con objeto de disminuir la magnitud) en los ensayos clínicos publicados

| Posología del medicamento con el que interacciona | Posología de la rosuvastatina | Variación de AUC de rosuvastatina* |
|---|-------------------------------|------------------------------------|
| Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días | 10 mg, dosis única | 7,4-veces ↑ |
| Ciclosporina 75 mg BID a 200 mg BID, 6 mes | 10 mg OD, 10 días | 7,1-veces ↑ |
| Darolutamida 600 mg BID, 5 días | 5 mg dosis única | 5,2-veces ↑ |
| Belumosudil 200 mg una vez al día, 4 días | 10 mg, dosis única | 4,6-veces ↑ |
| Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 días | 10 mg, dosis única | 3,1-veces ↑ |
| Regorafenib 160 mg, OD, 14 días | 5 mg dosis única | 3,8-veces ↑ |
| Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 días | 20 mg OD, 7 días | 2,1-veces ↑ |
| Velpatasvir 100 mg OD | 10 mg, dosis única | 2,7-veces ↑ |
| Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD / dasabuvir 400 mg BID, 14 días | 5 mg, dosis única | 2,6-veces ↑ |
| Grazoprevir 200 mg / elbasvir 50 mg OD, 11 días | 10 mg, dosis única | 2,3-veces ↑ |
| Glecaprevir 400 mg / pibrentasvir 120 mg OD, 7 días | 5 mg OD, 7 días | 2,2-veces ↑ |
| Clopidogrel dosis inicial de 300 mg, seguida de 75 mg a las 24 horas | 20 mg, dosis única | 2-veces ↑ |
| Clopidogrel dosis de carga de 300 mg, seguida de 75 mg OD, 7 días | 40 mg, OD | 2-veces ↑ 1,4-veces ↑ |
| Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días | 80 mg, dosis única | 1,9-veces ↑ |
| Eltrombopag 75 mg OD, 5 días | 10 mg, dosis única | 1,6-veces ↑ |
| Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 días | 10 mg OD, 7 días | 1,5-veces ↑ |
| Tipranavir 500 mg /ritonavir 200 mg BID, 11 días | 10 mg, dosis única | 1,4-veces ↑ |
| Dronedarona 400 mg BID | No disponible | 1,4-veces ↑ |
| Itraconazole 200 mg OD, 5 días | 10 mg, dosis única | **1,4-veces ↑ |
| Ezetimiba 10 mg OD, 14 días | 10 mg OD, 14 días | **1,2-veces ↑ |
| Fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg BID, 8 días | 10 mg, dosis única | ↔ |
| Aleglitazar 0.3 mg, 7 días | 40 mg, 7 días | ↔ |
| Silimarina 140 mg TID, 5 días | 10 mg, dosis única | ↔ |
| Fenofibrato 67 mg TID, 7 días | 10 mg, 7 días | ↔ |
| Rifampicina 450 mg OD, 7 días | 20 mg, dosis única | ↔ |
| Ketoconazol 200 mg BID, 7 días | 80 mg, dosis única | ↔ |
| Fluconazol 200 mg OD, 11 días | 80 mg, dosis única | ↔ |
| Eritromicina 500 mg QID, 7 días | 80 mg, dosis única | 20% ↓ |
| Baicalina 50 mg TID, 14 días | 20 mg, dosis única | 47% ↓ |

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

| Posología del medicamento con el que interacciona | Posología de la rosuvastatina | Variación de AUC de rosuvastatina* |
|--|-------------------------------|------------------------------------|
| <p>*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia. El aumento se indica como "↑", sin cambios como "↔", disminución como "↓". **Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa. OD = 1 vez al día; BID = 2 veces al día; TID = 3 veces al día; QID = 4 veces al día.</p> | | |

8. FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Zenibe está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo. Estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia, no han mostrado indicios de efectos nocivos directos o indirectos en el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal.

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

Lactancia

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

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

Fertilidad

No se dispone de datos de ensayos clínicos sobre los efectos de la ezetimiba sobre la fertilidad humana. La ezetimiba no tuvo efectos en la fertilidad de ratas macho o hembra.

9. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

10. REACCIONES ADVERSAS:

INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas previamente con cada uno de los componentes individuales (ezetimiba o rosuvastatina) pueden ser reacciones adversas potenciales con Zenibe.

En los estudios clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg diarios de ezetimiba sola a 2.396 pacientes, o con una estatina a 11.308 pacientes o con fenofibrato a 185 pacientes. Las reacciones adversas fueron normalmente leves y pasajeras. La incidencia global de efectos secundarios fue similar entre la ezetimiba y un placebo. De manera similar, la tasa de interrupción del tratamiento debido a experiencias adversas fue comparable entre la ezetimiba y un placebo.

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

Tabla de reacciones adversas

Se ha utilizado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Frecuencia | Reacción adversa |
|---|----------------|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Rara | Trombocitopenia ² |
| | No conocida | Trombocitopenia ⁵ |
| Trastornos del sistema inmunológico | Rara | Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema ² |
| | No conocida | Hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxia y angioedema) ⁵ |
| Trastornos endocrinos | Frecuente | Diabetes mellitus ^{1,2} |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Poco frecuente | Disminución del apetito ³ |
| Trastornos psiquiátricos | No conocida | Depresión ^{2,5} |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuente | Cefalea ^{2,3} , mareos ² |
| | Poco frecuente | Parestesia ⁴ |
| | Muy rara | Polineuropatía ² , pérdida de memoria ² |
| | No conocida | Neuropatía periférica ² , alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas) ² , mareos ⁵ ; parestesia ⁵ , miastenia grave ^{2,4} |
| Trastornos oculares | No conocida | miastenia ocular ^{2,4} |
| Trastornos vasculares | Poco frecuente | Sofocos ³ , hipertensión ³ |
| | Rara | Vasculitis |

INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Frecuencia | Reacción adversa |
|--|----------------|--|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Poco frecuente | Tos ³ |
| | No conocida | Tos ² , disnea ^{2,5} |
| Trastornos gastrointestinales | Frecuente | Estreñimiento ² , náuseas ² , dolor abdominal ^{2,3} , diarrea ³ , flatulencia ³ |
| | Poco frecuente | Dispepsia ³ , reflujo gastroesofágico ³ , náuseas ³ , sequedad de boca ⁴ , gastritis ⁴ |
| | Rara | Pancreatitis ² |
| | No conocida | Diarrea ² , pancreatitis ⁵ , estreñimiento ⁵ |
| Trastornos hepatobiliares | Rara | Aumento de las transaminasas hepáticas ² |
| | Muy rara | Ictericia ² , hepatitis ² |
| | No conocida | Hepatitis ⁵ , coledocistitis ⁵ , colecistitis ⁵ |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Poco frecuente | Prurito ^{2,4} , exantema ^{2,4} , urticaria ^{2,4} |
| | Rara | Reacción farmacológica liquenoide |
| | No conocida | Síndrome de Stevens Johnson ² , eritema multiforme ⁵ , reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ² |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuente | Mialgia ^{2,4} |
| | Poco frecuente | Artralgia ³ ; espasmos musculares ³ , dolor en el cuello ³ , dolor de espalda ⁴ ; debilidad muscular ⁴ ; dolor en las extremidades ⁴ |
| | Rara | Miopatía (incluida miositis) ² , rabdomiólisis ² , síndrome similar al lupus, rotura muscular |
| | Muy rara | Artralgia ² |
| | No conocida | Miopatía necrotizante inmunomediada ² , alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura ² , mialgia ⁵ ; miopatía/rabdomiólisis ⁵ |
| Trastornos renales y urinarios | Muy rara | Hematuria ² |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Muy rara | Ginecomastia ² |
| Exploraciones | Frecuente | Niveles aumentados de ALT y/o AST ⁴ |
| | Poco frecuente | Niveles aumentados de ALT y/o AST ³ ; aumento de la CPK en sangre ³ ; aumento de la gamma-glutamilttransferasa ³ ; pruebas de función hepática anormales ³ |

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Frecuencia | Reacción adversa |
|---|----------------|--|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuente | Astenia ² , fatiga ³ |
| | Poco frecuente | Dolor en el pecho ³ , dolor ³ , astenia ⁴ ; edema periférico ⁴ |
| | No conocida | Edema ² , astenia ⁵ |

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

² Perfil de reacciones adversas para la rosuvastatina basado en los datos de los estudios clínicos y/o una amplia experiencia post-comercialización.

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

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

⁵ Reacciones adversas adicionales de ezetimiba notificadas en la experiencia post- comercialización (con o sin estatinas).

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

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

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

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

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

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

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

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

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:

- Alteraciones del sueño, incluyendo insomnio y pesadillas.
- Pérdida de memoria.
- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver sección Precauciones y advertencias).

Valores de laboratorio

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

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

Población pediátrica

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

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

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

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

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

11. SOBREDOSIS

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

Ezetimiba

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

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

Rosuvastatina

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

12. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción:

El colesterol plasmático se deriva de la absorción intestinal y la síntesis endógena. Zenibe contiene ezetimiba y rosuvastatina, dos compuestos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios. Zenibe reduce el colesterol total (C-total), C-LDL, la apolipoproteína B (Apo B), los triglicéridos (TG) y el colesterol de lipoproteínas de no alta densidad (C-noHDL) y aumenta el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) a través de la inhibición dual de la absorción y síntesis de colesterol.

Ezetimiba

La ezetimiba inhibe la absorción intestinal del colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados. Ezetimiba es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que difiere al de otras clases de reductores del colesterol (p. ej., estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fíbrico y estanoles vegetales). La diana molecular de la ezetimiba es el transportador de esterol, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroides.

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

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

con placebo.

Rosuvastatina

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

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

Propiedades Farmacodinámicas:

Zenibe es un producto reductor de lípidos que inhibe selectivamente la absorción intestinal de colesterol y esteroides relacionados e inhibe la síntesis endógena de colesterol.

Ezetimiba

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

Rosuvastatina

La rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C-noHDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA1 (ver Tabla 2). La rosuvastatina también disminuye los cocientes de C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

Tabla 2: Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb)
(porcentaje medio de cambio ajustado por el valor basal)

| Dosis (mg) | N | C-LDL | C-Total | C-HDL | TG | C-noHDL | ApoB | ApoA-I |
|------------|----|-------|---------|-------|-----|---------|------|--------|
| Placebo | 13 | -7 | -5 | 3 | -3 | -7 | -3 | 0 |
| 5 | 17 | -45 | -33 | 13 | -35 | -44 | -38 | 4 |
| 10 | 17 | -52 | -36 | 14 | -10 | -48 | -42 | 4 |
| 20 | 17 | -55 | -40 | 8 | -23 | -51 | -46 | 5 |
| 40 | 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.

Propiedades Farmacocinéticas:

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

No hay interacción farmacocinética sustancial entre los dos componentes de este medicamento de dosis fija.

Absorción

Ezetimiba

Después de la administración oral, la ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente con un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). Las concentraciones plasmáticas medias máximas (C_{max}) se produjeron en el plazo de 1 a 2 horas en el caso del ezetimiba-glucurónido y de 4 a 12 horas en el caso de la ezetimiba. La biodisponibilidad absoluta de la ezetimiba no puede determinarse ya que el compuesto es prácticamente insoluble en el medio acuoso adecuado para inyección.

La administración concomitante de alimentos (alimentos con alto contenido graso y sin grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de la ezetimiba. La ezetimiba se puede administrar con o sin alimentos.

Rosuvastatina

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

Distribución

Ezetimiba

Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido se unen en un 99.7% y un 88 a 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

Rosuvastatina

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 l. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

Biotransformación

Ezetimiba

Ezetimiba se metaboliza principalmente en el intestino delgado y el hígado mediante conjugación glucurónida (una reacción de fase II) con posterior excreción biliar. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). La ezetimiba y el ezetimiba-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco detectados en el plasma, los cuales constituyen aproximadamente del 10 al 20% y del 80 al 90% del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto la ezetimiba como el ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma con evidencia de un importante reciclado enterohepático. La semivida de la ezetimiba y el ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

Rosuvastatina

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

Eliminación

Ezetimiba

Tras la administración oral de ezetimiba marcado con C14 (20 mg) a humanos, la ezetimiba total supuso aproximadamente un 93% de la radiactividad total en el plasma. Aproximadamente un 78% y un 11% de la radiactividad administrada se recuperaron en las heces y la orina, respectivamente, durante un periodo de recogida de 10 días. Después de 48 horas, no hubo niveles detectables de radiactividad en el plasma.

Rosuvastatina

Aproximadamente un 90% de la rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina. Aproximadamente el 5% se excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%). Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de la rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la rosuvastatina.

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

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática

Ezetimiba

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba, el AUC medio de ezetimiba total aumentó en aproximadamente 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child Pugh 5 o 6), en comparación con los sujetos sanos. En un estudio de dosis múltiples durante 14 días (10 mg al día) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child Pugh 7 a 9), el AUC medio de ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No es preciso realizar ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a los efectos desconocidos de un aumento de exposición a la ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación Child Pugh >9), no se recomienda el uso de ezetimiba en estos pacientes.

Rosuvastatina

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

En un estudio llevado a cabo con pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática no existió evidencia de un aumento de la exposición a la rosuvastatina, en pacientes con puntuación Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, dos pacientes con puntuaciones Child-Pugh de 8 y 9 presentaron un aumento de la exposición sistémica de casi 2 veces la de los pacientes con valores más bajos de Child-Pugh. No existe experiencia con pacientes con puntuaciones Child-Pugh superiores a 9.

Insuficiencia renal

Ezetimiba

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con nefropatía grave (n=8; CrCl media \leq 30 ml/min/1,73m²), el AUC medio de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces, en comparación con sujetos sanos (n=9). Este resultado no se considera clínicamente significativo. No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal.

Un paciente adicional de este estudio (postrasplante renal con medicación múltiple que incluía ciclosporina) tuvo una exposición 12 veces mayor a la ezetimiba total.

Rosuvastatina

En un estudio llevado a cabo en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal leve a moderada no afectó a las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina ni de su metabolito N-desmetilado. Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) presentaron un incremento de las concentraciones plasmáticas 3 veces mayor y un incremento de la concentración de metabolito N-desmetilado 9 veces mayor que el de los voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en el estado de equilibrio en pacientes sometidos a hemodiálisis fueron aproximadamente un 50% más elevadas en comparación con voluntarios sanos.

Edad y sexo

Ezetimiba

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son aproximadamente 2 veces más altas en las personas de edad avanzada (\geq 65 años) que en los jóvenes (18 a 45 años). La reducción del C-LDL y el perfil de seguridad son comparables entre los pacientes de edad avanzada y los jóvenes tratados con ezetimiba. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son ligeramente mayores (aproximadamente 20%) en mujeres que en varones. La reducción del C-LDL y el perfil de seguridad son comparables entre hombres y mujeres tratados con ezetimiba. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis según el sexo.

Rosuvastatina

La edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos.

Raza

Rosuvastatina

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC medio y en la Cmax en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, filipinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásico. Los pacientes indo-asiáticos presentan un aumento de 1,3 veces en el AUC medio y la Cmax. Un análisis farmacocinético de la población no mostró ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética entre pacientes de raza blanca y de raza negra.

Polimorfismos genéticos

Rosuvastatina

La disposición de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina, involucra a las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) y/o ABCG2 (BCRP) existe un riesgo de exposición aumentada a la rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian con una mayor exposición (AUC) a la rosuvastatina en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Este genotipado específico no está establecido en la práctica clínica, pero se recomienda una dosis diaria menor de rosuvastatina en pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismos.

13. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

En estudios de coadministración de ezetimiba y estatinas, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente los que se suelen asociar con las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento con estatinas solas. Esto es atribuido a las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en la terapia de administración conjunta. En los estudios clínicos no se produjeron estas interacciones. Las miopatías se produjeron en ratas solamente después de la exposición a dosis que eran varias veces más altas que la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel del AUC para estatinas y de 500 a 2.000 veces el nivel del AUC para los metabolitos activos).

Toxicidad por Dosis Repetidas

Ezetimiba

Los estudios animales sobre la toxicidad crónica de la ezetimiba no identificaron órganos diana para los efectos tóxicos. En perros tratados durante cuatro semanas con ezetimiba ($\geq 0,03$ mg/kg/día), la concentración de colesterol en la bilis se multiplicó por 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año en perros que recibieron dosis de hasta 300 mg/kg/día no se observó aumento de la incidencia de colelitiasis ni otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la importancia de estos datos en seres humanos. No se puede descartar un riesgo litogénico asociado al uso terapéutico de la ezetimiba.

Rosuvastatina

No se han evaluado ensayos específicos sobre los efectos en canales ERGh. Las reacciones adversas no descritas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos hepáticos en ratón y rata, probablemente debidos a la acción farmacológica de

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

la rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula biliar en perros, pero no en monos.

Genotoxicidad

Ezetimiba

En una serie de valoraciones in vivo e in vitro, la ezetimiba, administrada sola o conjuntamente con estatinas, no mostró potencial genotóxico.

Carcinogenicidad

Ezetimiba

Las pruebas de carcinogenicidad a largo plazo en ezetimiba fueron negativas.

Rosuvastatina

Los datos preclínicos muestran que de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos.

Toxicidad Reproductiva y de Desarrollo

La coadministración de ezetimiba y estatinas no fue teratógena en ratas. En hembras de conejo gestantes se observó un número reducido de deformidades esqueléticas (vértebras caudales y torácicas fusionadas, número reducido de vértebras caudales).

Ezetimiba

Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra, ni tampoco fue teratógena en ratas o conejos, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. Ezetimiba cruzó la barrera placentaria en ratas y conejas gestantes a las que se administraron dosis repetidas de 1.000 mg/kg/día.

Rosuvastatina

Se observó toxicidad testicular en monos y perros a dosis más altas. La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas y quedó demostrada por la disminución de los tamaños de las camadas, del peso de la camada y de la supervivencia de las crías observados a dosis tóxicas para la madre, en las que los niveles de exposición sistémica fueron muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

14. ESTUDIOS CLÍNICOS

Tratamiento a corto plazo/Clínica y seguridad Clínica

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, con grupos paralelos, controlado con principio activo (LPS15021) en 452 pacientes con hipercolesterolemia primaria y con riesgo alto

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

(HR) o riesgo muy alto (VHR) de enfermedad cardiovascular (ECV) y que no están adecuadamente controlados con una dosis diaria estable de 10 mg o 20 mg de rosuvastatina o estatina equipotencial, sin ningún otro tratamiento modificador de los lípidos (TML).

Durante la fase de tratamiento doble ciego de 6 semanas:

- Se aleatorizó a 208 pacientes con HR para recibir ezetimiba 10 mg más rosuvastatina 10 mg como combinación de dosis fija (CDF) (E10/ R10, n = 104) o rosuvastatina 20 mg (R20, n = 104).
- Se aleatorizó a 244 pacientes con VHR para recibir ezetimiba 10 mg más rosuvastatina 20 mg como CDF (E10/ R20, n = 82) o ezetimiba 10 mg más rosuvastatina 40 mg como CDF (E10/R40, n = 79) o rosuvastatina 40 mg (R40, n = 83).

El criterio de valoración principal fue el cambio porcentual en el C-LDL calculado, desde el inicio hasta la semana 6 en la población por intención de tratar modificada (IDTm).

En el estrato de VHR, el cambio medio de MC (menos cuadrados) en el C-LDL desde el inicio hasta la semana 6 fue del -34,28 % para el grupo E10/ R40, del -26,90 % para el grupo E10/ R20 y del -14,62 % para el grupo R40. La superioridad de la CDF (E10/ R40 o E10/ R20) sobre R40 se demostró con diferencias medias de MC de -19,66 % ($p < 0,001$) y -12,28 % ($p = 0,015$), respectivamente.

En el estrato de HR, también se observó una mayor reducción del C-LDL desde el inicio hasta la semana 6 para la CDF: cambios medios de MC del -27,02 % para el grupo E10/R10 y del -21,82 % para el grupo R20. Se observó una disminución clínicamente relevante en el C-LDL para el grupo E10/R10, aunque no pudo demostrarse la superioridad estadística de E10/R10 frente a R20 (diferencia media de MC de -5,20 %; $p = 0,306$).

Después de la exclusión de los datos de un participante con valores atípicos en el grupo de E10/R10, la diferencia en el cambio porcentual del C-LDL entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa en el estrato de HR (diferencia media de MC: E10/R10 frente a R20: -8,84 %; $p = 0,026$).

Los resultados generales de seguridad observados en pacientes con las tres concentraciones de Zenibe estuvieron en consonancia con el perfil de seguridad conocido de ezetimiba y rosuvastatina.

15. PRESENTACIONES

Caja x 30 tabletas recubiertas, en tres blíster de OPA/ALU/PVC/ALU por 10 tabletas recubiertas cada uno.
Caja x 30 tabletas recubiertas, en dos blíster de OPA/ALU/PVC/ALU por 15 tabletas recubiertas cada uno.

16. FABRICANTE

Sanofi Ilac Sanayi ve Ticaret Anonim Sirketi, con domicilio Küçükkarıştıran, Mahallesi Merkez Sok. No: 223/A 39780 Büyükkarıştıran Lüleburgaz Kırklareli Turquía.

17. TITULAR

| | |
|--|---------------------------------|
| | INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA |
|--|---------------------------------|

Sanofi Aventis de Colombia S.A., con domicilio en Bogotá D.C.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Reg. San.: INVIMA- INVIMA 2023M-0021203

Reg. San.: INVIMA- INVIMA 2024M-0021332

Referencias

CCDSv2_LRC 03-Jun-2021

CCDSv3_LRC 02Sep2021

CCDSv4_LRC 30Mar2023

CCDS v5_LRC 29Jun2023

CCDS v6_LRC_09Nov2023

CCDS v7_LRC_16Oct2025

Indicaciones: INVIMA – Acta SEMPB 46 de 2009 num 2.1.4.3.

Revisión: 26/11/2025