

ROSVASTATINA® 5/10 mg comprimidos

ROSVASTATINA (como Rosuvastatina cálcica) 5 mg; EZETIMIBE 10 mg.

Venta Bajo Receta en Farmacia de Industria Argentina

FORMULA

Cada comprimido contiene: Rosuvastatina (como Rosuvastatina Cálcica) 5,000 mg; Ezetimibe 10,000 mg. Excipientes: lauril sulfato de sodio 2,000 mg; lactosa monohidrato 243,600 mg; croscámelona sódica 20,000 mg; celulosas microcristalinas 60,000 mg; polidona K30 12,000 mg; dióxido de silicio coloidal 2,000 mg; crospovidona 40,000 mg; estearato de magnesio 5,000 mg; óxido de hierro rojo 0,110 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacológico: modificadores de lípidos; inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de los lípidos. Código ATC: C10BA06

INDICACIONES

• Hipercolesterolemia primaria

HIPOLIPOL: Ez está indicado para el tratamiento de la hipercolesterolémia primaria asociada a una dieta, apropiada en pacientes adultos con hipercolesterolemia moderada mediante la coadministración de los principios activos individuales como productos separados, a la misma dosis que en la combinación fija.

- Prevención de eventos cardiovasculares

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Rosuvastatina pertenece al grupo farmacoterapéutico de los inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaryl-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa). Rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutáril coenzima A a mevalonato, un precursor del colesterol. Rosuvastatina aumenta el número de receptores de lipoproteínas de LDL-C en la superficie celular, promoviendo la captación de LDL-C e inhibiendo la síntesis hepática de VLDL, reduciendo la cantidad total de partículas de VLDL y LDL.

Ezetimibe

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

Ezetimibe es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que le diferencia de otras familias de agentes hipolipémicos. Por ejemplo, estatínas, sequestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fibrótico y estanoles de origen vegetal. El objetivo molecular de Ezetimibe es el transportador de ésterol, el Niemann-Pick C1-Like 5 [Receptor] expresado en el intestino delgado y en la hígado, lo que reduce la absorción de colesterol.

Farmacodinamia

Rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C- α -HDL, apoB-LDL, TG-VLDL e incrementa los niveles de apoA-I. En un ensayo clínico de 12 semanas, Rosuvastatina redujo los niveles de C-LDL-C, C-total, C-HDL, C- α -HDL y ApoB/ApoA1.

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

Dosis	N	C-LDL-C (%)	C-HDL (%)	C-HDL-C (%)	TG (%)	C- α -HDL (%)	ApoB (%)	ApoA1 (%)
Placebo	13	-7	-3	-3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-11	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	14	-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 entre las 4 semanas de tratamiento y se mantiene a partir de ese momento.

Efetimibe

Ezetimibe se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, reduciendo el paso de colesterol desde el intestino al hígado; las estatínas reducen la síntesis de colesterol en el hígado y estos diferentes mecanismos juntos proporcionan una reducción de la HMG-CoA reductasa. En un ensayo clínico de 12 semanas de duración en el que se incluyeron 18 pacientes con hipercolesterolémia, Ezetimibe inhibió la absorción intestinal de colesterol en un 54% en comparación con placebo.

Se realizó una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de Ezetimibe para inhibir la absorción de colesterol. Ezetimibe inhibió la absorción de 14 C- α -cholesterol sin mostrar efectos sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, ésteros de colesterol o las vitaminas liposolubles A y D.

Co-administración de Rosuvastatina y Ezetimibe

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la morbilidad y mortalidad cardiovasculares varían directamente con el nivel de C-total y de C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL. La administración de Ezetimibe con una estatina es eficaz para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria y antecedentes de un síndrome coronario agudo.

Eficacia clínica

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

Adicionalmente, Ezetimibe mejoró el perfil lipídico en pacientes con colesterol LDL más que Rosuvastatina 10 mg (diferencia del 12,3%, p < 0,001) y Ezetimibe más Rosuvastatina 10 mg redujo el colesterol LDL más que Rosuvastatina 20 mg (diferencia del 17,5%, p < 0,001).

Un estudio aleatorizado de 6 semanas se diseñó para investigar la eficacia y seguridad de Rosuvastatina 40 mg sola o en combinación con Ezetimibe 10 mg en pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria (n = 408).

Los datos significativamente mayores de los pacientes que recibieron Rosuvastatina/Ezetimibe alcanzaron el objetivo de colesterol LDL ATP III (<100 mg/dl, 94,0% vs 79,1%, p <0,001) frente a los pacientes que recibieron Rosuvastatina sola. Rosuvastatina 40 mg en combinación con Ezetimibe 10 mg redujo el colesterol LDL en un 54% en comparación con un estudio aleatorizado, abierto, de 12 semanas, se investigó el nivel de reducción del LDL en cada grupo de tratamiento (Rosuvastatina 10 mg más Ezetimibe 10 mg, Rosuvastatina 20 mg más Ezetimibe 10 mg, Rosuvastatina 40 mg más Ezetimibe 10 mg, Rosuvastatina 80/Ezetimibe 10 mg). La reducción con respecto al valor basal con las combinaciones de Rosuvastatina en dosis baja fue del 59,7%, significativamente superior a las combinaciones de dosis bajas en comparación con Ezetimibe 10 mg. La reducción con respecto a Rosuvastatina combinada redujo un 63,5% el colesterol LDL en comparación con el 57,4% observado con la combinación de simvastatina en dosis alta (p < 0,001).

Los pacientes con alteración renal grave (n=8, CCI medio < 30 ml/min/1,73 m²), el valor medio del AUC de Ezetimibe aumentó aproximadamente un 15% en comparación con los pacientes con sujetos sanos (n=9). No se consideró que este resultado fuera clínicamente importante. No se precisaron ajustes de dosis en los pacientes con alteración renal. En este estudio, otro paciente (sometido a trasplante renal) presentó un aumento de la exposición a Ezetimibe total de 12 veces.

Población pediátrica: Las farmacocinéticas de Ezetimibe son similares en niños de 6 años de edad o mayores adultos. No se han observado diferencias en la farmacocinética de Ezetimibe entre niños de 6 años de edad. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye a pacientes con HHFo, HHF o siosterolesmia.

POSOLÓGICO Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El paciente debe seguir una dieta baja en grasas adecuada y continuar con esta dieta durante el tratamiento con Rosuvastatina/Ezetimibe. La dosis recomendada es de Rosuvastatina 5 mg o 10 mg al día, puede tomarse con o sin alimentos. Rosuvastatina/Ezetimibe no es adecuado para el tratamiento inicial. El comienzo del tratamiento o el ajuste de la dosis, en caso necesario, solo deben efectuarse con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis adecuadas de los monocomponentes, se debe considerar la combinación a dosis fijas. Rosuvastatina/Ezetimibe debe tomarse 2 horas antes o 2 horas después de la administración de una resina sequestradora de ácido biliar.

Administración pediátrica: Rosuvastatina/Ezetimibe está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática aguda.

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

En pacientes de edad avanzada: En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis inicial de 5 mg de Rosuvastatina. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. El comienzo del tratamiento o el ajuste de la dosis, en caso necesario, solo debe efectuarse con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis apropiadas, es posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal

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

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

Dosis en pacientes con insuficiencia hepática: En insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6), no se recomienda el tratamiento con Rosuvastatina/Ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh > 9). Rosuvastatina/Ezetimibe está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática aguda.

Raza

Se ha observado una exposición sistémica aumentada a Rosuvastatina en pacientes de origen asiático. En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada de Rosuvastatina es de 5 mg. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse los monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.

Polimorfismos genéticos

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

Dosis en pacientes con factores de predisposición a la miopatía: Los pacientes con factores de predisposición a la miopatía que reciben Rosuvastatina/Ezetimibe no deben recibir la dosis recomendada de Rosuvastatina es de 5 mg. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse los monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.

Terapia concomitante

Rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y OATP1B3). El riesgo de interacción con otros fármacos que compiten por el mismo sustrato (Ezetimibe) se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de Rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, incluida la combinación de lopinavir/ritonavir). Siempre que sea posible, deben considerarse medicaciones alternativas, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con Rosuvastatina/Ezetimibe. En aquellos casos en los que la combinación de Rosuvastatina/Ezetimibe con otros medicamentos con Rosuvastatina/Ezetimibe, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante así como los ajustes posológicos de los medicamentos.

Método de administración

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

CONTRAINDICACIONES

Rosuvastatina/Ezetimibe está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a los principios activos (Rosuvastatina/Ezetimibe) o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal de los ensayos clínicos.
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Pacientes con miopatía.
- Pacientes en tratamiento concomitante con ciclosporina.
- Pacientes que reciben la combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/rosetrusvir.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con Rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej.: mialgia, miopata y, raramente, rabdomiolisis con todas las dosis, especialmente con las dosis superiores a 40 mg. En un estudio farmacocinético, se ha observado un aumento de la exposición a Ezetimibe en pacientes con alteración renal grave.

En la experiencia post-comercialización con Ezetimibe, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiolisis.

Si embargo, se han comunicado muy raramente casos de rabdomiolisis con Ezetimibe en monoterapia y muy raramente con la adición de Ezetimibe a otros fármacos que aumentan el riesgo de rabdomiolisis.

Se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por el nivel sérico de la enzima creatinina fosfoquinasa (CPK), debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Ezetimibe, cualquier estatina y cualquier otro medicamento que el paciente esté tomando de forma concomitante y que se asocie con un aumento del riesgo de rabdomiolisis. Debe advertirse a los pacientes que empiecen el tratamiento que comuniquen cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad a la presión o debilidad muscular.

Efectos hepáticos

En ensayos clínicos controlados en los que se administró Ezetimibe junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (>3 x límite superior normal [LSN]). Se recomendó la interrupción de la administración de Ezetimibe al inicio del tratamiento con Rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con Rosuvastatina o reducirse la dosis.

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

Debido a que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a Ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda Rosuvastatina/Ezetimibe en estos pacientes.

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de Rosuvastatina, en particular 40 mg, durante el tratamiento con Ezetimibe. No se ha observado un efecto de Ezetimibe sobre la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

Medición de los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK)

No deben medirse los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK) después de la realización de un ejercicio intenso o en el momento de un posible causa de alteración de los niveles de CPK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CPK son significativamente elevados (>5xLSN) se debe realizar de nuevo la prueba al menos 1 semana después.

Efectos renales: En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, no se recomienda Rosuvastatina/Ezetimibe en estos pacientes.

En ensayos clínicos controlados en los que se administró Ezetimibe junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (>3 x límite superior normal [LSN]). Se recomendó la interrupción de la administración de Ezetimibe al inicio del tratamiento con Rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con Rosuvastatina o reducirse la dosis.

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

Debido a que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a Ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda Rosuvastatina/Ezetimibe en estos pacientes.

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de Rosuvastatina, en particular 40 mg, durante el tratamiento con Ezetimibe. No se ha observado un efecto de Ezetimibe sobre la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

Medición de los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK) No deben medirse los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK) después de la realización de un ejercicio intenso o en el momento de un posible causa de alteración de los niveles de CPK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CPK son significativamente elevados (>5xLSN) se debe realizar de nuevo la prueba al menos 1 semana después.

Efectos renales: En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, no se recomienda Rosuvastatina/Ezetimibe en estos pacientes.

En ensayos clínicos controlados en los que se administró Ezetimibe junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (>3 x límite superior normal [LSN]). Se recomendó la interrupción de la administración de Ezetimibe al inicio del tratamiento con Rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con Rosuvastatina o reducirse la dosis.

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

Debido a que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a Ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda Rosuvastatina/Ezetimibe en estos pacientes.

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de Rosuvastatina, en particular 40 mg, durante el tratamiento con Ezetimibe. No se ha observado un efecto de Ezetimibe sobre la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

Medición de los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK) No deben medirse los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK) después de la realización de un ejercicio intenso o en el momento de un posible causa de alteración de los niveles de CPK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CPK son significativamente elevados (>5xLSN) se debe realizar de nuevo la prueba al menos 1 semana después.

Efectos renales: En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, no se recomienda Rosuvastatina/Ezetimibe en estos pacientes.

En ensayos clínicos controlados en los que se administró Ezetimibe junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (>3 x límite superior normal [LSN]). Se recomendó la interrupción de la administración de Ezetimibe al inicio del tratamiento con Rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con Rosuvastatina o reducirse la dosis.

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

Debido a que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a Ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda Rosuvastatina/Ezetimibe en estos pacientes.

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de Rosuvastatina, en particular 40 mg, durante el tratamiento con Ezetimibe. No se ha observado un efecto de Ezetimibe sobre la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

Medición de los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK) No deben medirse los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK) después de la realización de un ejercicio intenso o en el momento de un posible causa de alteración de los niveles de CPK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CPK son significativamente elevados (>5xLSN) se debe realizar de nuevo la prueba al menos 1 semana después.

Efectos renales: En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, no se recomienda Rosuvastatina/Ezetimibe en estos pacientes.

En ensayos clínicos controlados en los que se administró Ezetimibe junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (>3 x límite superior normal [LSN]). Se recomendó la interrupción de la administración de Ezetimibe al inicio del tratamiento con Rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con Rosuvastatina o reducirse la dosis.

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

Debido a que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a Ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda Rosuvastatina/Ezetimibe en estos pacientes.

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de Rosuvastatina, en particular 40 mg, durante el tratamiento con Ezetimibe. No se ha observado un efecto de Ezetimibe sobre la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

Medición de los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK) No deben medirse los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK) después de la realización de un ejercicio intenso o en el momento de un posible causa de alteración de los niveles de CPK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CPK son significativamente elevados (>5xLSN) se debe realizar de nuevo la prueba al menos 1 semana después.

Efectos renales: En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, no se recomienda Rosuvastatina/Ezetimibe en estos pacientes.

En ensayos clínicos controlados en los que se administró Ezetimibe junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (>3 x límite superior normal [LSN]). Se recomendó la interrupción de la administración de Ezetimibe al inicio del tratamiento con Rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con Rosuvastatina o reducirse la dosis.

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

Debido a que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a Ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda Rosuvastatina/Ezetimibe en estos pacientes.

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de Rosuvastatina, en particular 40 mg, durante el tratamiento con Ezetimibe. No se ha observado un efecto de Ezetimibe sobre la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

Medición de los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK) No deben medirse los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK) después de la realización de un ejercicio intenso o en el momento de un posible causa de alteración de los niveles de CPK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CPK son significativamente elevados (>5xLSN) se debe realizar de nuevo la prueba al menos 1 semana después.

Efectos renales: En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, no se recomienda Rosuvastatina/Ezetimibe en estos pacientes.

FARMACOCINÉTICA. La farmacocinética de Rosuvastatina y Ezetimibe

El uso concomitante de 10 mg de Rosuvastatina y 10 mg de Ezetimibe produjo un aumento del 1,2 veces del AUC de Rosuvastatina en los sujetos hipercolesterolémicos. No se realizó un estudio para descartar la interacción de Rosuvastatina a 15 mg con Ezetimibe, en cuanto a efectos adversos.

Rosuvastatina

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

Distribución: Rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento del C-LDL. El volumen de distribución de Rosuvastatina es de aproximadamente 100 l. Rosuvastatina se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

Metabolismo: Rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios *in vitro* de metabolismo realizados en hepatocitos humanos indican que Rosuvastatina no es un buen sustrato del metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2D6, y en menor medida la CYP1A2, CYP3A4 y la 2D6. Los principales metabolitos identificados son el 6'-desmetilado y el 6'-etilico. El metabolito 6'-desmetilado es el más abundante y es el responsable de la actividad farmacológica que el lactónico se considera clínicamente inactivo. Más del 90% de la actividad de inhibición de la HMG-CoA reductasa circula y se atribuye a Rosuvastatina.

Excreción: Rosuvastatina es eliminada principalmente por la vía biliar. La mayoría de la eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático de Rosuvastatina es de aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%).

OPAC-P: con dosis mínimas de la HMG-CoA reductasa, el transporte de membrana OATP-C1B1 es el principal mecanismo de absorción hepática de Rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de Rosuvastatina.

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

Poblaciones especiales

Edad: Rosuvastatina y Ezetimibe no se afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de Rosuvastatina en adultos. La exposición en niños y adolescentes con hipercolesterolémia familiar heterocigota parece ser similar o inferior que en pacientes con dislipidemia familiar heterocigota.

Raza: los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC medio y en la Cmax en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, filipinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásico. Este aumento de la exposición no se atribuye a diferencias en la farmacocinética de Rosuvastatina. El análisis farmacocinético de la población no mostró ninguna diferencia clínica entre los grupos de raza.

Insuficiencia renal: en un estudio llevado a cabo en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal leve a moderada no afectó a las concentraciones de Rosuvastatina en plasma. La media de la exposición sistémica de Rosuvastatina en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) presentaron un incremento de las concentraciones plasmáticas tres veces mayor y un incremento de la concentración de Rosuvastatina en plasma de aproximadamente un 50% en comparación con los pacientes con concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina en el estado de equilibrio en pacientes sometidos a hemodilisis fueron un 50% más elevada en comparación con valores sanos.

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

Polimorfismos genéticos: la disponibilidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida Rosuvastatina, implica a las proteínas transportadoras OATP1B1 y OATP1B3. Los pacientes con polimorfismos genéticos en los genes OATP1B1 y OATP1B3 (OPAC-P) exist un riesgo de exposición aumentada a Rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLC01B1 c.521C/T y ABCG2 c.421A/A se asocian con una mayor exposición (AUC) a Rosuvastatina en comparación con los genotipos SLC01B1 c.521T/T y ABCG2 c.421G/G. Este genotipo específico no está establecido en la práctica clínica, pero se recomienda una dosis diaria menor de Rosuvastatina/Ezetimibe en los pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismos.

Edad: Rosuvastatina y Ezetimibe no se afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de Rosuvastatina en adultos. La exposición en niños y adolescentes con hipercolesterolémia familiar heterocigota parece ser similar o inferior que en pacientes con dislipidemia familiar heterocigota.

Raza: los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC medio y en la Cmax en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, filipinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásico. Este aumento de la exposición no se atribuye a diferencias en la farmacocinética de Rosuvastatina. El análisis farmacocinético de la población no mostró ninguna diferencia clínica entre los grupos de raza.

Insuficiencia renal: en un estudio llevado a cabo en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal leve a moderada no afectó a las concentraciones de Rosuvastatina en plasma. La media de la exposición sistémica de Rosuvastatina en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) presentaron un incremento de las concentraciones plasmáticas tres veces mayor y un incremento de la concentración de Rosuvastatina en plasma de aproximadamente un 50% en comparación con los pacientes con concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina en el estado de equilibrio en pacientes sometidos a hemodilisis fueron un 50% más elevada en comparación con valores sanos.

Insuficiencia hepática:</