

teva Portafolio Cardiometabólico



Información
para **Prescribir Reducida**

ESTETOL®
Rosuvastatina / Ezetimiba

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA: ESTETOL®

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA: Rosuvastatina/Ezetimiba

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Forma farmacéutica: Tableta

Fórmula: Cada tableta contiene

Rosuvastatina cálcica equivalente a 20 mg
de Rosuvastatina
Ezetimiba 10 mg
Excipiente cbp 1 tableta

Rosuvastatina cálcica equivalente a 40 mg
de Rosuvastatina
Ezetimiba 10 mg
Excipiente cbp 1 tableta

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento y control de las dislipidemias. Reducción del colesterol LDL, colesterol total, apolipoproteína B, triglicéridos elevados en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) y dislipidemia mixta (Fredrickson tipos Ila e IIb). Reducción del colesterol total y LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica tanto como monoterapia o como coadyuvante de la dieta y otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de LDL) si dichos tratamientos no son suficientes.

VI. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina, ezetimiba) o a alguno de los componentes de la fórmula.
- Enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min).
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Antecedentes de toxicidad muscular con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa o fibratos
- Abuso de alcohol.
- Situaciones en las que puede producirse un aumento de la concentración plasmática de rosuvastatina.
- Pacientes asiáticos.
- Uso concomitante de fibratos
- En pacientes en tratamiento con Ciclosporina, Darolutamida, Lasmiditan, Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, Ledipasvir/Sofosbuvir, Bulevirtida
- Pacientes menores de 18 años

VI. PRECAUCIONES GENERALES

Efectos en el Musculoesquelético:

Ezetimiba: En estudios clínicos, no hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociados con ezetimiba comparado con

el grupo de control relacionado (placebo o estatina sola). Sin embargo, la miopatía y la rabdomiólisis son reacciones adversas conocidas de las estatinas y otros fármacos hipolipemiantes. En estudios clínicos, la incidencia de aumento de la creatina-fosfocinasa en más de 10 veces el límite superior normal fue de 0.2% con ezetimiba contra 0.1% con placebo, y 0.1% con ezetimiba administrado junto con una estatina contra 0.4% con la estatina sola.

En la experiencia después de la comercialización, se han reportado casos de miopatía y rabdomiólisis independientemente de la causalidad. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis estaban tomando una estatina antes de iniciar con ezetimiba. Sin embargo, la rabdomiólisis ha sido reportada muy raramente con la monoterapia con ezetimiba y muy raramente al agregar ezetimiba a medicamentos con asociación conocida con un mayor riesgo de rabdomiólisis. A todos los pacientes que inicien tratamiento con ezetimiba se les debe notificar del riesgo de miopatía y decirles que reporten lo más pronto posible cualquier dolor muscular, hipersensibilidad o debilidad muscular inexplicables. Ezetimiba, así como cualquier estatina que el paciente esté tomando al mismo tiempo, debe ser inmediatamente discontinuado si se sospecha o diagnostica miopatía. La presencia de estos síntomas y un nivel de creatina-fosfocinasa mayor a 10 veces el límite superior normal indican miopatía.

En un estudio clínico en el que más de 9,000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron distribuidos al azar para recibir ezetimiba 10 mg combinado con simvastatina 20 mg al día (n = 4,650) o combinado con placebo (n = 4,620) (mediana de seguimiento 4.9 años), la incidencia de miopatía / rabdomiólisis fue de 0.2% para ezetimiba combinado con simvastatina y 0.1% para placebo. (Ver 8. Reacciones Secundarias y Adversas).

Rosuvastatina

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han reportado efectos en el músculo esquelético, por ejemplo, mialgia, miopatía y raramente rabdomiólisis en pacientes tratados con rosuvastatina. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de reportes post-comercialización para rabdomiólisis es mayor con la dosis más alta. En aquellos pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma indicativo de miopatía, se deberán determinar los niveles de creatina-fosfocinasa. La administración de rosuvastatina debe discontinuarse si los niveles de creatina-fosfocinasa son considerablemente elevados (mayor a 10 veces el límite superior normal) o si se diagnostica o sospecha miopatía.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrotizante mediada por el sistema inmune, clínicamente caracterizada por debilidad muscular proximal persistente y elevación en la creatinina cinasa sérica durante el tratamiento o después de la interrupción del tratamiento con estatinas, incluyendo rosuvastatina. Pruebas neuromusculares y serológicas adicionales pueden ser necesarias. Puede requerirse tratamiento con agentes inmunosupresores.

En estudios con rosuvastatina no hubo evidencia de aumento

de efectos musculo-esqueléticos cuando se administró rosuvastatina con otro tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado mayor incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con ciclosporina, derivados de ácido fibrótico, incluyendo gemfibrozilo, ácido nicotínico, antimicóticos azoles y antibióticos macrólidos.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con rosuvastatina puede incrementarse con la administración concurrente de productos que contengan elbasvir/grazoprevir (ver 9. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

Se han registrado reportes de miopatía y/o rabdomiólisis con el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa co-administrados con daptomicina. Se debe tener precaución cuando se prescribe un inhibidor de la HMG-CoA reductasa junto con daptomicina; esto debido a que cualquiera de estos dos fármacos puede causar miopatía y/o rabdomiólisis cuando se administran solos. Se debe considerar la suspensión temporal de Rosuvastatina / Ezetimiba en pacientes en tratamiento con daptomicina (ver 9. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

Rosuvastatina / Ezetimiba debe prescribirse con precaución en pacientes con factores predisponentes a miopatía, por ejemplo, disfunción renal, edad avanzada e hipotiroidismo, o en situaciones donde se pueda tener aumento en los niveles plasmáticos (Ver 9. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género). Rosuvastatina / Ezetimiba debe suspenderse temporalmente en cualquier paciente con una condición seria aguda sugerente de miopatía o con predisposición a desarrollar desde insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismos, trastornos metabólicos graves, alteraciones endocrinas y/o desórdenes electrolíticos o en estatus epilepticus).

Psiquiátricos: Si el paciente presenta un estado confusional o alteraciones en la memoria se debe evaluar primero por causas sistemáticas y posteriormente la posibilidad que se deba al uso de estatinas. Lo anterior ya que se han reportado alteraciones cognitivas (pérdida de memoria, amnesia, confusión) en experiencia post-comercialización. Estas reacciones son reversibles y no serias con buena resolución en una media de 3 semanas con la suspensión del tratamiento.

Anormalidades en Enzimas Hepáticas

Ezetimiba

En estudios controlados en pacientes a los que se les co-administraron ezetimiba y una estatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales). (Ver 8. Reacciones Secundarias y Adversas).

Se deben hacer pruebas de funcionamiento hepático al iniciar el tratamiento. (Ver 8. Reacciones Secundarias y Adversas).

En un estudio clínico controlado en el que más de 9,000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron distribuidos al azar para recibir ezetimiba 10 mg combinado con simvastatina 20 mg al día (n = 4,650) o combinado con placebo (n =

4,620) (mediana de seguimiento 4.9 años), la incidencia de incrementos consecutivos de transaminasas (≥ 3 veces el límite superior normal) fue de 0.7% para ezetimiba combinado con simvastatina y 0.6% para placebo. (Ver 8. Reacciones Secundarias y Adversas).

Rosuvastatina / Ezetimiba

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina / Ezetimiba debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades excesivas de alcohol y/o que tengan antecedentes de enfermedad hepática.

Uso con otros medicamentos

Fenofibrato

Si se sospecha colestasis en un paciente que recibe Rosuvastatina / Ezetimiba y fenofibrato, están indicados estudios de la vesícula biliar y deberá considerarse un tratamiento hipolipemiante alternativo [ver la Información Para Prescribir de fenofibrato y ácido fenofibrótico].

Otros fibratos

No se ha estudiado la co-administración de ezetimiba con fibratos diferentes a fenofibrato. Por lo tanto, no se recomienda la co-administración de Rosuvastatina / Ezetimiba y fibratos (diferentes a fenofibrato). (Ver 9. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

Anticoagulantes

Si Rosuvastatina / Ezetimiba se agrega al tratamiento con warfarina, a otro anticoagulante cumarínico, o a fluindiona, el INR (por sus siglas en inglés para International Normalized Ratio) debe ser monitoreado apropiadamente. (Ver 9. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

Ciclosporina

Se debe tener cuidado cuando se administre ezetimiba en pacientes tratados con ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben ser monitoreadas en pacientes que tomen ezetimiba y ciclosporina (Ver 9. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

Enfermedad pulmonar intersticial: Se han reportado con tratamientos a largo plazo. Los principales signos pueden incluir disnea, tos no productiva, fatiga, pérdida de peso y fiebre

Diabetes Mellitus

Rosuvastatina

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado incremento en los niveles de HbA1c y glucosa sérica en pacientes tratados con rosuvastatina y en algunos casos este aumento puede exceder el umbral para el diagnóstico de diabetes mellitus, principalmente en pacientes que ya están en alto riesgo de desarrollar diabetes. (Ver 8. Reacciones Secundarias y Adversas).

Trombopenia: Se ha asociado el uso de estatinas con recuentos bajos de plaquetas, aunque se desconoce su frecuencia e incidencia

Reacciones cutáneas graves: Se ha notificado Síndrome de Steven-Johnson y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden poner en peligro la vida. Si se presentan signos y síntomas sugestivos, se debe interrumpir inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo.

Uso en poblaciones especiales

Raza

Rosuvastatina

Estudios farmacocinéticos muestran un incremento en la concentración plasmática de rosuvastatina en sujetos asiáticos en comparación con sujetos caucásicos.

La dosis de Rosuvastatina / Ezetimiba debe ajustarse en pacientes asiáticos. (Ver 11. Dosis y Vía de Administración).

Uso Pediátrico

Ezetimiba

La seguridad y la eficacia de ezetimiba co-administrado con simvastatina en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, han sido evaluadas en estudios clínicos controlados en niños y niñas que tenían al menos un año de estar menstruando. Los pacientes adolescentes tratados con ezetimiba y hasta 40 mg/día de simvastatina tuvieron un perfil de experiencias adversas similar al de los adultos tratados con ezetimiba y simvastatina. En un estudio controlado, no hubo efecto detectable en el crecimiento o en la maduración sexual de las y los adolescentes, o algún efecto en la duración del ciclo menstrual de las adolescentes. Ezetimiba no ha sido estudiado en pacientes menores de 10 años o en niñas pre-menárquicas.

Rosuvastatina

La evaluación del crecimiento lineal (altura), peso, IMC (índice de masa corporal), y características secundarias de maduración sexual mediante clasificación Tanner, en pacientes pediátricos que tomaron rosuvastatina se limitó a un periodo de un año.

El tratamiento con Rosuvastatina / Ezetimiba no se recomienda en población pediátrica. Ver 11. Dosis y Vía de Administración.

Uso Geriátrico

Los pacientes de edad avanzada pueden tener un mayor riesgo de miopatía y se debe tener precaución cuando se prescribe Rosuvastatina / Ezetimiba en pacientes de edad avanzada (ver más arriba en Efectos en el Musculoesquelético).

Insuficiencia Renal

Se requiere ajuste de dosis de Rosuvastatina / Ezetimiba en

pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 mL / min / 1.73 m²). (Ver 11. Dosis y Vía de Administración).

Insuficiencia Hepática

Rosuvastatina / Ezetimiba está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa. Debido a que se desconocen los efectos de la mayor exposición a la ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda el tratamiento con Rosuvastatina / Ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntaje Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntaje Child-Pugh >9). (Ver 5. Contraindicaciones, y 11. Dosis y Vía de Administración)

Efectos en la habilidad para conducir u operar maquinaria

Rosuvastatina

Pruebas farmacológicas no revelaron evidencia de efecto sedante con rosuvastatina. Por su perfil de seguridad, no se espera que rosuvastatina afecte la capacidad de manejar u operar maquinaria.

VII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

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

Embarazo

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

Ezetimiba: No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo. Los estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia no han demostrado efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal.

Lactancia

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

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

Fertilidad

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

VIII. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg de ezetimiba al día en monoterapia a 2.396 pacientes, con una estatina a 11.308 pacientes o con fenofibrato a 185 pacientes. Las reacciones adversas fueron por lo general leves y pasajeras. La incidencia global de reacciones adversas fue similar entre ezetimiba y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre ezetimiba y placebo.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación órgano sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			Trombocitopenia ²		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad ² , incluyendo angioedema ²		Erupción cutánea urticaria Anafilaxis
Trastornos endocrinos	Diabetes mellitus ^{1,2}				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito ³			
Trastornos psiquiátricos					Depresión ^{2,5} , trastornos del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas) ²
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^{2,4} , mareos ²	Parestesia ⁴		Polineuropatía ² , pérdida de Memoria ²	Neuropatía periférica ² ,
Trastornos Vasculares		Sofocos ³ , hipertensión ³			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos ³			Disnea ^{2,5}
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento ² , náusea ² , dolor abdominal ^{2,3} diarrea ³ , flatulencia ³	Dispepsia ³ ; reflujo gastroesofágico ³ ; náusea ³ sequedad de boca ⁴ ; gastritis	Pancreatitis ²		
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las transaminasas Hepáticas ²	Icteria ² , hepatitis ²	Colelitiasis ⁵ , colecistitis ⁵
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito ^{2,4} , exantema ^{2,4} , urticaria ^{2,4}			Síndrome de Stevens- Johnson ² , eritema multiforme ⁵ ,

Clasificación órgano sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
					DRESS ⁴
Trastornos oculares					Miastenia ocular
Trastornos musculoesqueléti- cos y del tejido conjuntivo	Mialgia ^{2,4}	Artralgia ³ ; espasmos musculares ³ ; dolor en el cuello ³ ; dolor de espalda ⁴ ; debilidad Muscular ⁴ ; dolor en las extremidades ⁴	Miopatía (incluida miositis) ² rabdomiólisis ² , síndrome seudolúpico ² , rotura muscular ²	Artralgia ²	Miopatía necrotizante inmunomediada ² , alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura ² ,
Trastornos renales y urinarios				Hematuria ²	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Gynecomastia ²	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia ² , fatiga ³	Dolor en el pecho ³ , dolor ³ , astenia ⁴ ; edema periférico ²			Edema
Exploraciones complementarias	Aumento de la ALT y/o AST ⁴	Aumento de la CPK en sangre ³ ; Aumento de la gamma- glutamyltransfe- rasa ³ ; análisis de función hepática anormal ³			
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento					Ruptura del tendón ²

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

2 Perfil de reacciones adversas para la rosuvastatina basado en los datos de los estudios clínicos y una amplia experiencia posterior a la 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 posterior a la comercialización (con o sin estatina).

Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con el tratamiento a largo plazo.

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 menor incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento.

Hasta la fecha, en el análisis de los datos de los ensayos clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización no se ha identificado una asociación causal entre la proteinuria y la nefropatía aguda o progresiva.

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

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

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

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

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:

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

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

Valores de laboratorio

En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST $\geq 3 \times \text{LSN}$, consecutivas) fue similar con ezetimiba (0,5 %) y con placebo (0,3 %). En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia en los pacientes tratados con ezetimiba junto con una estatina fue del 1,3% y del 0,4% en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no se asociaron a colestasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo.

En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK $> 10 \times \text{LSN}$ en 4 de 1.674 (0,2 %) pacientes a los que se les administró ezetimiba sola frente a 1 de 786 (0,1 %) pacientes a los que se les administró placebo y de 1 de 917 (0,1 %) pacientes a los que se les administró ezetimiba y una estatina frente a 4 de 929 (0,4 %) pacientes a los que se les administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociado a ezetimiba en comparación con el grupo control correspondiente (placebo o estatina sola)

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Rosuvastatina/Ezetimiba en niños menores de 18 años no se ha establecido.

Rosuvastatina: En un ensayo clínico de 52 semanas de

duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatina kinasa $>10 \times \text{LSN}$ y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con 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 ($\geq 3 \times \text{LSN}$, 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 ($\geq 10 \times \text{LSN}$). No se notificaron casos de miopatía.

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

Otras Experiencias de Estudios Clínicos y Experiencia Post-Comercialización:

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido reportadas en estudios clínicos o en el uso post-comercialización para ezetimiba (con o sin alguna estatina) o rosuvastatina:

- Trastornos de sangre y sistema linfático: trombocitopenia
- Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea, y urticaria
- Trastornos endocrinos: diabetes mellitus
- Trastornos del metabolismo y nutrición: disminución del apetito
- Trastornos psiquiátricos: depresión, trastornos del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas)
- Trastornos del sistema nervioso: mareo, cefalea, parestesia, pérdida de memoria
- Trastornos vasculares: bochorno, hipertensión
- Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales: tos
- Trastornos gastrointestinales: diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, pancreatitis
- Trastornos hepatobiliares: ictericia, hepatitis, colestasis, colecistitis, incremento en transaminasas hepáticas
- Trastornos de piel y tejido subcutáneo: eritema multiforme, urticaria
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de espalda, espasmos musculares, debilidad muscular, miopatía (incluyendo miositis) y rabdomiólisis que ocasionalmente se asoció a deterioro función renal (Ver 6 Precauciones Generales), dolor de cuello, dolor en

- extremidades, miopatía necrotizante inmunomediada
- Trastornos del sistema reproductivo y mamas: ginecomastia
- Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: astenia, dolor de pecho, fatiga, dolor, edema periférico
- Exploraciones complementarias: incremento de AST, incremento de la creatina, fosfocinasa sanguínea, incremento de gamma-glutamilttransferasa, pruebas de función hepática anormales

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas relacionadas al fármaco tiende a aumentar con dosis altas.

Otros efectos:

En un estudio clínico controlado a largo plazo se demostró que rosuvastatina no tuvo efectos dañinos sobre lentes intraoculares

En pacientes tratados con rosuvastatina no hubo deterioro en la función adrenocortical.

Otras Experiencias de Estudios Clínicos y Experiencia Post-Comercialización:

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido reportadas en estudios clínicos o en el uso post-comercialización para ezetimiba (con o sin alguna estatina) o rosuvastatina:

- Trastornos de sangre y sistema linfático: trombocitopenia
- Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea, y urticaria
- Trastornos endocrinos: diabetes mellitus
- Trastornos del metabolismo y nutrición: disminución del apetito
- Trastornos psiquiátricos: depresión, trastornos del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas)
- Trastornos del sistema nervioso: mareo, cefalea, parestesia, pérdida de memoria
- Trastornos vasculares: bochornos, hipertensión
- Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales: tos
- Trastornos gastrointestinales: diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, pancreatitis
- Trastornos hepatobiliares: ictericia, hepatitis, colestasis, colecistitis, incremento en transaminasas hepáticas
- Trastornos de piel y tejido subcutáneo: eritema multiforme, urticaria
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de espalda, espasmos musculares, debilidad muscular, miopatía (incluyendo miositis) y rabdomiólisis que ocasionalmente se asoció a deterioro de la función renal (ver 6. Precauciones Generales), dolor de cuello, dolor en extremidades, miopatía necrotizante inmunomediada
- Trastornos del Sistema reproductivo y mamas: ginecomastia
- Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: astenia, dolor de pecho, fatiga, dolor, edema periférico

- Exploraciones Complementarias: incremento de AST, incremento de la creatinina-fosfocinasa sanguínea, incremento de gamma-glutamilttransferasa, pruebas de función hepática anormales

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas relacionadas al fármaco tiende a aumentar con dosis altas.

Otros efectos:

En un estudio clínico controlado a largo plazo se demostró que rosuvastatina no tuvo efectos dañinos sobre lentes intraoculares.

En pacientes tratados con rosuvastatina no hubo deterioro en la función adrenocortical.

IX. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Ciclosporina: La administración concomitante de Rosuvastatina/Ezetimiba con ciclosporina está contraindicada debido a la rosuvastatina. Durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos. La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina. En un estudio, la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba a ocho pacientes sometidos a un trasplante renal con aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min y en tratamiento estable con ciclosporina, produjo un aumento de 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) del AUC media para ezetimiba total en comparación con una población control sana, de otro estudio (n=17) que estaba recibiendo únicamente ezetimiba.

En un estudio diferente, se encontró en un paciente con trasplante renal y alteración renal grave que recibía ciclosporina y otros medicamentos, una exposición a ezetimiba total 12 veces superior a la encontrada en sujetos control que estaban recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio cruzado de 2 periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días y una dosis única de 100 mg de ciclosporina el día 7, resultó en un aumento medio del 15 % en el AUC de ciclosporina (intervalo del 10 % de descenso al 51 % de aumento), en comparación con los resultados obtenidos tras la administración de una dosis de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la administración conjunta de ezetimiba y ciclosporina sobre la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal.

Combinaciones no recomendadas:

Inhibidores de la proteasa: Aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina. Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de

atazanavir/100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la C_{max}. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina.

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

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

La administración concomitante con gemfibrozilo aumentó modestamente las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,7 veces). De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa entre rosuvastatina y fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica.

La administración concomitante con fenofibrato aumentó modestamente las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,5 veces). Fenofibrato y otros fibratos aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. En pacientes que están recibiendo fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben conocer el posible riesgo de colestasis y enfermedad de la vesícula biliar. Si se sospecha colestasis en un paciente que está recibiendo ezetimiba y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse. No se ha estudiado la coadministración de ezetimiba con otros fibratos. Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir colestasis. En estudios en animales, algunas veces ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar pero no en todas las especies. No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba. La presentación de 40 mg/10 mg está contraindicada con el uso concomitante de fibratos.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico.

Otras interacciones:

Antiácidos: La administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción. La administración simultánea de antiácidos redujo la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta reducción de la tasa de absorción no se consideró clínicamente relevante.

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

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

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

Antagonistas de la vitamina K: Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR. La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio en doce varones adultos sanos. Sin embargo, se han recibido notificaciones después de la comercialización de aumento del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaron ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si se añade Rosuvastatina/Ezetimiba a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico, o a fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): La administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No

hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada. En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel).

Colestiramina: La administración simultánea de colestiramina redujo el valor medio del área bajo la curva (AUC) de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) aproximadamente un 55 %. Es posible que el incremento en la reducción del colesterol-lipoproteína de baja densidad (C-LDL) que se produciría al añadir ezetimiba a colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción.

Ezetimiba/rosuvastatina: El uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina y 10 mg de ezetimiba aumenta en 1,2 veces el AUC de rosuvastatina en pacientes hipercolesterolémicos. No se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de efectos adversos, entre rosuvastatina y Ezetimiba.

Otros medicamentos: De acuerdo con los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes entre rosuvastatina y digoxina. En

estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipizida, tolbutamida o midazolam en su administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de ezetimiba cuando se administraron concomitantemente. Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina:

Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis. Empezar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más.

La dosis máxima diaria se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

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

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina *
Ciclosporina 75 mg a 200 mg, 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 veces
Regorafenib 160 mg, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	↑ 3,8 veces
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces
Simeprevir 150 mg 1 vez al día, 7 días	10 mg, dosis única	↑ 2,8 veces
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	↑ 2,7 veces
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	↑ 2,6 veces
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 2,3 veces
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	5 mg, una vez al día, 7 días	↑ 2,2 veces
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2,1 veces
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces
Gemfibrozilo 600 mg 2 vez al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,6 veces
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 vez al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces
Dronedarona 400 mg 2 vez al día	No disponible	↑ 1,4 veces
Itraconazol 200 mg, 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces **
Ezetimiba 10 mg, 1 vez al día, 14 días	10 mg 1 vez al día, 14 días	** ↑ 1,2 veces
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	↔

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina *
Silimarina 140 mg 3 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↔
Fenofibrato 67 mg 3 vez al día, 7 días	10 mg, 7 días	↔
Rifampicina 450 mg 1 vez al día, 7 días	20 mg, dosis única	↔
Ketoconazol 200 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↔
Fluconazol 200 mg 1 vez al día, 11 días	80 mg, dosis única	↔
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↓ 20%
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	↓ 47%

*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y 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

X. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En estudios en los que se administró ezetimiba junto a estatinas, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente aquellos que se asocian típicamente a las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento solo con estatinas. Esto se atribuye a interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el tratamiento concomitante. No se produjeron tales interacciones en los estudios clínicos.

Se produjeron miopatías en ratas sólo después de la exposición a dosis que fueron varias veces superiores a la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel de AUC para estatinas y de 500 a 2.000 veces el nivel de AUC para los metabolitos activos).

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

La administración concomitante de ezetimiba y estatinas no produjo teratogenicidad en la rata. En conejas gestantes, se observó un pequeño número de deformidades esqueléticas (vértebras torácicas y caudales fusionadas, reducción del número de vértebras caudales).

Rosuvastatina: Los datos preclínicos muestran que de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos. No se han evaluado ensayos específicos sobre los efectos en ERGh. Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos hepáticos en ratón y rata, probablemente debidos a la acción farmacológica de la rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula en perros, pero no en monos. Además, se observó toxicidad testicular en monos y perros

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

Ezetimiba: Los estudios en animales sobre toxicidad crónica de ezetimiba no identificaron órganos diana para efectos tóxicos. En perros tratados con ezetimiba (> 0,03 mg/kg/día) durante cuatro semanas, la concentración de colesterol en bilis en la vesícula se multiplicó por 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año de duración en perros a los que se administraron dosis de hasta 300 mg/kg/día, la incidencia de coleditiasis no aumentó ni se observaron otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la relevancia de estos datos para los humanos. No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba.

Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de la rata macho o hembra, ni fue teratogénica en la rata o el conejo, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. Ezetimiba atravesó la barrera placentaria en la rata y la coneja gestante tratadas a las que se administraron dosis repetidas de 1.000 mg/kg/día. La administración concomitante de ezetimiba y lovastatina produjo efectos embrioletales.

XI. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de Administración: Oral

General

El paciente debe estar bajo una dieta hipolipemiante apropiada y deberá continuar con esta dieta durante el tratamiento con ESTETOL. La dosis deberá individualizarse de acuerdo con el nivel basal de LDL-C, el objetivo de tratamiento recomendado, y la respuesta del paciente. ESTETOL se puede administrar como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Adultos

Hipercolesterolemia Primaria

La dosis inicial recomendada es de 10 mg/10 mg. Al iniciar el tratamiento o al cambiar de otro tratamiento con un inhibidor de HMG-CoA reductasa, deberá utilizarse primero la dosis inicial y solo entonces titularla de acuerdo con la respuesta del paciente y las metas de tratamiento individualizado. Si se requiere, puede hacerse ajuste de la dosis en intervalos de 2 a 4 semanas

Para pacientes con hipercolesterolemia severa (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o aquéllos con metas agresivas de lípidos, puede considerarse una dosis inicial es de 20 mg/10 mg.

Dosis en Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica

La dosis inicial usual en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 20 mg / 10 mg una vez al día.

Poblaciones Especiales

Pacientes Pediátricos

No se recomienda el tratamiento con ESTETOL. (Ver 6. Precauciones Generales)

Pacientes Geriátricos

No se requiere ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. (Ver 6. Precauciones Generales)

Insuficiencia Renal

No se requiere ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Para pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min/1.73 m²), la dosis no debe exceder de 10 mg/10 mg una vez al día. (Ver 6. Precauciones Generales).

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con Rosuvastatina/Ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh > 9). Rosuvastatina/Ezetimiba está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Raza

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

Polimorfismos genéticos

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

Dosis en pacientes con factores de predisposición a la miopatía
En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. Rosuvastatina/Ezetimiba 40 mg/10 mg está contraindicado en algunos de estos pacientes.

Tratamientos concomitantes:

Co-administración con Secuestradores de Ácidos Biliares: La dosificación de Estetol debería ocurrir ya sea ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrador de ácidos biliares.

La rosuvastatina, es un sustrato de diversas proteínas transportadoras (por ejemplo, OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía por ESTETOL (incluida la rabdomiólisis) se incrementa cuando se administra ESTETOL de manera concomitante con ciertos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de rosuvastatina debido a interacciones con estas proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina y ciertos inhibidores de la proteasa, que incluyen combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y / o tipranavir (ver 6. Precauciones Generales, y 9. Interacciones Medicamentosas Y De Otro Género). Siempre que sea posible, se deben considerar medicamentos alternativos y si es necesario, considerar la suspensión temporal del tratamiento con ESTETOL. En situaciones en donde es inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con ESTETOL, el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes de dosis de ESTETOL se deben considerar cuidadosamente (Ver 9. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

Co-administración de elbasvir o grazoprevir

En pacientes que toman elbasvir o grazoprevir, la dosis no debe exceder de 10 mg/10 mg una vez al día (ver 6. Precauciones Generales, y 9. Interacciones Medicamentosas Y De Otro Género)

Co-administración de Antiácidos

Al tomar ESTETOL con antiácidos que contengan la combinación de hidróxido de aluminio y magnesio, el antiácido deberá tomarse al menos 2 horas después de la administración de ESTETOL.

Polimorfismos genéticos

Se ha demostrado que los genotipos de las sustancias disueltas de la familia de transportadores aniones 1B1 (SLCO1B1) (del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 [OATP1B1]) c.521CC y ABCG2 (de las proteínas resistentes al cáncer de mama [BCRP]) c.421AA están asociadas a un incremento en la exposición a rosuvastatina (ABC) en comparación con SLCO1B1 c.521TT y ABCG2 c.421CC. Para los pacientes que se sabe que tienen el genotipo c.521CC o c.421AA, se recomienda una dosis diaria máxima de ESTETOL de 10 mg/20 mg. (ver 6. Precauciones Generales, y 9. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

XII. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

Ezetimiba: En ensayos clínicos, la administración de ezetimiba a 15 sujetos sanos a dosis de 50 mg/día durante 14 días, o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante 56 días, fue generalmente bien tolerada. En animales, no se observó toxicidad tras dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de ezetimiba en la rata y el ratón y dosis de 3.000 mg/kg en el perro.

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

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

XIII. PRESENTACIONES

Caja con 30 tabletas de 20 mg / 10 mg ó 40 mg / 10 mg e instructivo anexo

XIV. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre en el embarazo ni en la lactancia.

No se use en menores de 18 años.

Prohibida la venta fraccionada del producto

Consérvese a no más de 25°C.

Consérvese la caja bien cerrada

Este medicamento contiene lactosa, puede producir reacciones de hipersensibilidad

Este medicamento puede producir mareo, debe tener precaución al conducir u operar maquinaria durante su uso

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx, y

safety.mexico@tevamexico.com

XV. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Teva Pharma México, S.A. de C.V.

Carretera a Nogales No. 850, La Venta del Astillero, C.P. 45221, Zapopan, Jalisco, México.

XVI. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 039M2024 SSA IV



Descubra Teva México



@TevaMX



@tevamexico



@TevaMX



VEEVA: ESTL-MX-00031 | N. DE AVISO: 2614102002C00219

MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD.

Reporte cualquier sospecha de reacción adversa con el uso de este medicamento al correo:

safety.mexico@tevamexico.com