

# ROSULIP<sup>®</sup>

## ROSUVASTATINA PLUS

### EZETIMIBE

HIPOCOLESTEROLEMIANTE  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
VÍA DE ADMINISTRACIÓN: ORAL

#### FÓRMULAS:

**ROSULIP PLUS:** Cada comprimido recubierto contiene:

ROSUVASTATINA BASE (equiv. a 10,396 mg de Rosuvastatina Cálctica).....	10 mg
EZETIMIBE.....	10 mg
Excipientes.....	c.s.

**ROSULIP PLUS FORTE:** Cada comprimido recubierto contiene:

ROSUVASTATINA BASE (equiv. a 20,790 mg de Rosuvastatina Cálctica).....	20 mg
EZETIMIBE.....	10 mg
Excipientes.....	c.s.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Hipocolesterolemia.

#### MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS DE FARMACOCINÉTICA:

Grupo farmacoterapéutico: modificadores de los lípidos; Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de los lípidos; rosuvastatina y ezetimibe. Código ATC: C10BA06.

Rosuvastatina/Ezetimibe contiene dos principios activos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios. Rosuvastatina/Ezetimibe reduce los niveles elevados de colesterol total (C-total), C-LDL, apolipoproteína B (ApoB), triglicéridos (TG) y colesterol no de las lipoproteínas de alta densidad (C-noHDL) y aumenta los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) mediante un doble mecanismo de inhibición de la absorción y de la síntesis de colesterol.

#### Farmacocinética:

**Absorción:** Las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aprox. 5 hs después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aprox. un 20%. Tras su administración oral, ezetimibe se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente con un glucurónido fenólico que es farmacológicamente activo (ezetimibe-glucurónido). La media de las concentraciones máximas plasmáticas (C<sub>max</sub>) tiene lugar entre 1 y 2 hs en el caso de ezetimibe-glucurónido y entre 4 y 12 hs en el caso de ezetimibe. No pudo determinarse la biodisponibilidad absoluta de ezetimibe, ya que el compuesto es prácticamente insoluble en los medios acuosos adecuados para inyección. La administración concomitante de alimentos (comidas con/sin alto contenido en grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimibe. Ezetimibe puede administrarse con o sin alimentos.

**Distribución:** 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 aprox. 134 L. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aprox. en un 90%, principalmente a la albúmina. Ezetimibe y el complejo ezetimibe-glucurónido se unen en un 99,7% y del 88 al 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

**Metabolismo:** La rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aprox. un 10%). 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-Co A reductasa circulante se atribuye a la rosuvastatina.

Ezetimibe se metaboliza fundamentalmente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con glucurónidos, con excreción biliar posterior. Ezetimibe y el complejo ezetimibe-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco que se detectan en plasma, representando aprox. del 10 al 20% y del 80 al 90% del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimibe como el complejo ezetimibe-glucurónido se eliminan lentamente del plasma, con evidencia de una importante recirculación enterohepática. La semivida de ezetimibe y del complejo ezetimibe-glucurónido es de aproximadamente 22 hs.

**Excreción:** Aproximadamente un 90% de la rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo



absorbido y no absorbido) y aprox. el 5% se excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 hs. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50 L/h (coeficiente de variación 21,7%). Tras la administración oral de ezetimibe marcada con  $^{14}\text{C}$  (20 mg) a voluntarios, ezetimibe total supuso aprox. el 93% de la radioactividad total en plasma. Aprox. el 78% y el 11% de la radioactividad administrada se recuperó en heces y orina, respectivamente, a lo largo de los 10 días del periodo de recogida de muestras. A las 48 hs ya no había niveles de radioactividad detectables en plasma.

#### INDICACIONES:

**Hipercolesterolemia primaria:** está indicado para terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con rosuvastatina y ezetimibe administrados de forma concomitante, en el mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados, como adyuvante de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria.

**Prevención de acontecimientos cardiovasculares:** está indicado como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con rosuvastatina y ezetimibe administrados de forma concomitante, en el mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados, para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA).

#### CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina, ezetimibe) o a alguno de los excipientes. Enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN). Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados. Insuficiencia renal. Hipotiroidismo. Antecedentes de alteraciones musculares hereditarias. En pacientes con miopatía. En pacientes en tratamiento concomitante con ciclosporina. Uso concomitante de fibratos. Alcoholismo. Menores de 18 años y mayores de 70 años.

#### POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

El paciente debe seguir una dieta baja en grasas y continuar con esta dieta durante el tratamiento con Rosuvastatina/Ezetimibe. Esta combinación no es adecuada para el tratamiento inicial. El comienzo del tratamiento o el ajuste de la dosis, en caso necesario, solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis adecuadas, es posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas. Los pacientes deben tomar la presentación correspondiente a su tratamiento previo.

**Adultos:** La dosis recomendada es de un comprimido recubierto al día.

**Administración conjunta con secuestrantes de ácidos biliares:** Rosuvastatina/Ezetimibe debe tomarse  $\geq 2$  hs antes o  $\geq 4$  hs después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

**Población pediátrica:** Contraindicado en niños menores de 18 años.

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

**Insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina  $< 60$  mL/min) la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de Rosuvastatina/Ezetimibe está contraindicado para todas las dosis.

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

**Modo de uso:** debe tomarse una vez al día a la misma hora del día, con o sin alimentos. El comprimido recubierto debe tragarse entero con un vaso de agua.

#### 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. Con ezetimibe, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por el nivel de la creatinina fosfoquinasa, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento. Advertir a todos los pacientes que comuniquen cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad a la presión 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 ( $>5 \times \text{LSN}$ ) 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  $>5 \times \text{LSN}$ , no se deberá iniciar el tratamiento.

a) Antes del tratamiento: Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina/Ezetimibe debe

prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a miopatía/rabdomiólisis (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 fibratos, abuso de alcohol, adultos >70 años, uso concomitante de fibratos). En estos pacientes debe considerarse el riesgo del tratamiento con relación al posible beneficio y se recomienda un seguimiento clínico. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5xLSN) no se debe iniciar el tratamiento.

b) Durante el tratamiento: Los pacientes deben comunicar inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK. En el caso de que sean notablemente elevados (>5xLSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son  $\leq$  5xLSN), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. 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.

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.

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

**Efectos hepáticos:** Rosuvastatina/Ezetimibe debe usarse con precaución en pacientes que ingieren cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática. Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con rosuvastatina. Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda Rosuvastatina/Ezetimibe en estos pacientes.

**Efectos renales:** Se ha observado proteinuria, principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. En pacientes con hipercolesterolemia secundaria causada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, debe tratarse la enfermedad subyacente antes del inicio del tratamiento con Rosuvastatina/Ezetimibe.

**Reacciones adversas cutáneas graves:** Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con rosuvastatina, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender el tratamiento con rosuvastatina inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS con el uso de rosuvastatina, el tratamiento con rosuvastatina no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

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

**Diabetes Mellitus:** Algunas estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia, para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

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

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

**Ácido fusídico:** Rosuvastatina/Ezetimibe no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación. Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

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

**Inhibidores de la proteasa:** Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados

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

**Población pediátrica:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rosuvastatina/Ezetimibe en niños menores de 18 años, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

#### **Advertencia sobre excipientes:**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **Uso en embarazo y la lactancia:**

Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

Rosuvastatina está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**

La influencia de Rosuvastatina/Ezetimibe sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

**RESTRICCIONES DE USO:** Hipersensibilidad a la rosuvastatina y/o ezetimibe. Embarazo y lactancia. Menores de 18 años. Mayores de 70 años. Miopatía. Rabdomiólisis. Insuficiencia renal, enfermedad hepática activa. Hipotiroidismo. Uso concomitante de fibratos.

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:**

##### **CONTRAINDICACIONES**

*Ciclosporina:* La administración concomitante de Rosuvastatina/Ezetimibe con ciclosporina está contraindicada debido a que los valores del AUC de rosuvastatina son por lo general 7 veces superiores a los observados en individuos sanos. La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

##### **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.

*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/Ezetimibe con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía.

*Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol:* La administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C<sub>máx</sub> y el AUC de la rosuvastatina. La administración concomitante con gemfibrozilo aumentó modestamente las concentraciones totales de ezetimiba (aprox. 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 (aprox. 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 colestiasis y enfermedad de la vesícula biliar. Si se sospecha colestiasis 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 colestiasis. No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba.

*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 ezetimibe, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta reducción de la tasa de absorción no se consideró clínicamente relevante.

*Eritromicina:* El uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC<sub>0-t</sub> y una disminución del 30% de la C<sub>máx</sub> de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la

motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

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

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

Si se añade Rosuvastatina/Ezetimibe a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico, o a fludionia, el INR debe ser vigilado apropiadamente.

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

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

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, ezetimibe no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipizida, tobutamida o midazolam en su administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de ezetimibe cuando se administraron concomitantemente.

## REACCIONES ADVERSAS:

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

**Frecuentes:** Diabetes mellitus. Cefalea. Mareos. Estreñimiento. Náuseas. Dolor abdominal. Diarrea. Flatulencia. Mialgia. Astenia. Fatiga. Aumento de la ALT y/o AST.

**Poco frecuentes:** Disminución de apetito. Parestesia. Sofocos. Hipertensión. Tos. Dispepsia. Reflujo gastroesofágico. Náusea. Sequedad bucal. Gastritis. Prurito. Exantema. Urticaria. Artralgia. Espasmos musculares. Dolor en el cuello. Dolor de espalda. Debilidad muscular. Dolor en las extremidades. Dolor en el pecho. Astenia. Edema periférico. Aumento de la ALT y/o AST. Aumento de la CPK en sangre. Aumento de la gamma-glutamilttransferasa. Análisis de función hepática anormal.

**Raras:** Trombocitopenia. Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema. Pancreatitis. Aumento de las transaminasas hepáticas. Miopatía (incluida miositis). Rabdomiólisis. Síndrome tipo lupus. Rotura muscular.

**Muy raras:** Polineuropatía. Pérdida de memoria. Ictericia. Hepatitis. Artralgia. Hematuria. Ginecomastia.

**Frecuencia no conocida:** Trombocitopenia. Hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxis y angioedema). Depresión. Neuropatía periférica. Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas). Mareo. Parestesia. Tos. Disnea. Diarrea. Pancreatitis. Estreñimiento. Hepatitis. Colelitiasis. Colectistitis. Síndrome de Stevens-Johnson. Eritema multiforme. Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Miopatía necrotizante inmunomediada. Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura. Artralgia. Miopatía/rabdomiólisis. Edema. Astenia.

**Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:** Disfunción sexual. Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo.

## SOBREDOSIS (SIGNOS, SÍNTOMAS, CONDUCTA Y TRATAMIENTO):

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

## RECOMENDACIÓN:

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más Cercano, o al Centro Nacional de Toxicología, en Emergencias Médicas, sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós. Tel. 204 800. Asunción – Paraguay.

**PRESENTACIONES:**

ROSULIP PLUS: Caja x 30 comprimidos recubiertos.

ROSULIP PLUS FORTE: Caja x 30 comprimidos recubiertos.

Mantener a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Conservar en lugar seco.

VENTA BAJO RECETA

Elaborado por: Laboratorios Catedral de Scavone Hnos. S.A. – Acceso Norte.  
Planta Industrial: Vía Férrea esq. Cándido Vasconsellos. Asunción – Paraguay.  
Director Técnico: Farm. Jaime Cristóful. Reg. Profesional N°: 2.719  
SCAVONE HNOS. S.A. - Santa Ana N° 431 c/ Avda. España.  
Director Técnico: Q. F. Amílcar Sena. Reg. Prof. N° 4.885

Todo medicamento debe ser mantenido fuera del alcance de los niños.