



Nuevas recomendaciones para el manejo de DISLIPEMIAS

Según nuevas guías 2019 ESC/EAS¹

Las nuevas guías de manejo de las dislipemias de la Sociedad Europea de Cardiología son un hito en cuanto a la importancia que dan a la reducción intensa de los niveles de colesterol LDL. Desde un punto de vista práctico, podemos resumir sus principales mensajes en tres preguntas (QUÉ, POR QUÉ, CÓMO) y sus correspondientes respuestas.

Dr. Leopoldo Pérez de Isla, MD, PhD, FESC.
Servicio de Cardiología.
Hospital Clínico San Carlos, Madrid.
Comité Científico Fundación Hipercolesterolemia Familiar.



¿Qué objetivos tengo que alcanzar?

Los objetivos que marca la Sociedad Europea de Cardiología sitúan al colesterol LDL como principal protagonista y son más estrictos cuanto mayor es el riesgo cardiovascular del individuo. Pero, en esta edición, los objetivos de colesterol LDL son considerablemente menores.

Categoría de riesgo	Criterios	Objetivo
Muy alto	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad aterosclerótica clínica o presencia de placas significativas en TAC coronario o coronariografía invasiva (enfermedad multivaso con estenosis >50% en dos o más vasos epicárdicos) o en ultrasonidos carotídeos. Diabetes mellitus tipo 2 con lesión de órgano diana o 3 o más factores de riesgo cardiovascular. Diabetes mellitus tipo 1 con comienzo precoz y duración superior a 20 años. Enfermedad renal crónica severa (eGFR <30 mL/min/1.73m²). SCORE ≥10% Hipercolesterolemia familiar con enfermedad aterosclerótica o con otro factor de riesgo CV mayor. 	<ul style="list-style-type: none"> Reducción del colesterol LDL al menos del 50% del valor basal y por debajo de 55 mg/dL En caso de un segundo evento aterosclerótico de cualquier tipo en menos de 2 años mientras toman estatinas a dosis máxima tolerada, se puede considerar un objetivo de colesterol LDL por debajo de 40 mg/dL.
Alto	<ul style="list-style-type: none"> Un factor de riesgo marcadamente elevado: Colesterol total >310 mg/dL, colesterol LDL >190mg/dL o tensión arterial ≥180/110mmHg. Hipercolesterolemia familiar sin otro factor de riesgo asociado. Diabetes mellitus sin lesión de órgano diana, con duración superior a 10 años o con otro factor de riesgo asociado. Enfermedad renal crónica moderada (eGFR 30–59 mL/min/1.73m²). SCORE ≥5% y <10%. 	<ul style="list-style-type: none"> Reducción del colesterol LDL al menos del 50% del valor basal y por debajo de 70 mg/dL
Moderado	<ul style="list-style-type: none"> Diabetes mellitus 1 en paciente menor de 35 años, con duración < 10 años y sin otro factor de riesgo. Diabetes mellitus 2 en paciente menor de 50 años, con duración < 10 años y sin otro factor de riesgo. SCORE ≥1% y <5% 	<ul style="list-style-type: none"> Se puede considerar una reducción del colesterol LDL por debajo de 100 mg/dL
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> SCORE <1% 	<ul style="list-style-type: none"> Se puede considerar una reducción del colesterol LDL por debajo de 116 mg/dL

Tabla 1: Adaptado de las Nuevas Guías 2019 ESC/EAS¹

¿Por qué es importante alcanzar esos objetivos?

Estas nuevas guías remarcan que la "teoría lipídica" ha dejado de ser una teoría, para pasar a ser una realidad, ya que el papel causal del colesterol en la enfermedad aterosclerótica tiene un amplísimo respaldo científico. Y, asociado a este concepto, se refuerza la idea ya clásica de "cuanto más bajo el colesterol LDL, mejor". Además, las guías nos recuerdan la ausencia de "curva en J" del tratamiento hipolipemiente, es decir, la ausencia de efectos adversos secundarios a unos niveles de colesterol LDL en sangre bajos. En la siguiente figura, se puede ver cómo cuanto mayor es el riesgo cardiovascular de una persona y mayor es la reducción de colesterol LDL, más eventos cardiovasculares se pueden evitar empleando un tratamiento hipolipemiente adecuado.

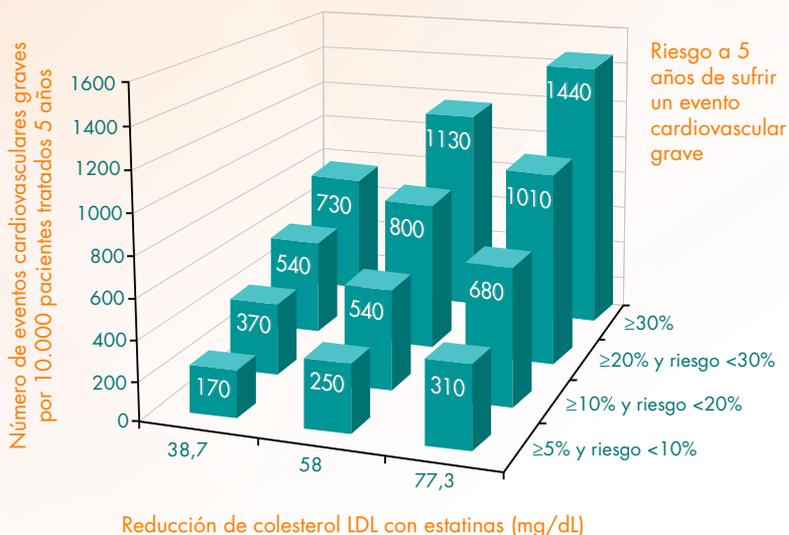


Tabla 2: Adaptado de las Nuevas Guías 2019 ESC/EAS¹

¿Cómo debo alcanzar los objetivos?

Estas nuevas guías remarcan el indiscutible beneficio de las estatinas de alta potencia a la mayor dosis tolerada como primer peldaño del tratamiento hipolipemiante, como se puede ver en el esquema. Tras ese primer paso, ezetimiba sería el segundo peldaño y los inhibidores de PCSK9 el tercero. Sólo en caso de alergia o intolerancia a estatinas, se debería plantear un tratamiento diferente a las estatinas de alta potencia a alta dosis como primera aproximación terapéutica en pacientes con cualquier nivel de riesgo.

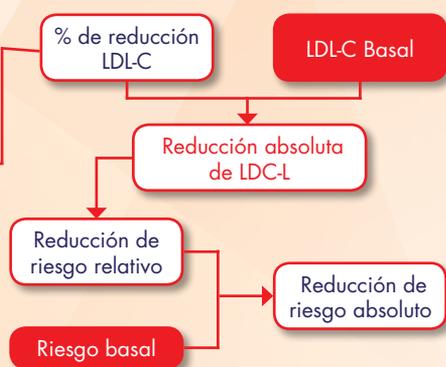


Figura 1: Adaptado de las Nuevas Guías 2019 ESC/EAS¹

Este otro esquema, adaptado de las guías, muestra cómo, partiendo del colesterol LDL basal y del riesgo cardiovascular basal de una persona, la reducción de su riesgo absoluto es mayor cuanto más potente sea el tratamiento farmacológico. Las estatinas de alta potencia a alta dosis deben ser el punto de partida del tratamiento hipolipemiante.

Tratamiento	Reducción media de LDL-C
Estatinas de intensidad moderada	≈ 30%
Estatinas de alta intensidad	≈ 50%
Estatinas de alta intensidad + ezetimiba	≈ 65%
Inhibidor PCSK9	≈ 60%
Inhibidor PCSK9 + estatina de alta intensidad	≈ 75%
Inhibidor PCSK9 + estatina de alta intensidad + ezetimiba	≈ 85%

Figura 2: Adaptado de las Nuevas Guías 2019 ESC/EAS¹



ATOR = atorvastatina
ROSU = rosuvastatina

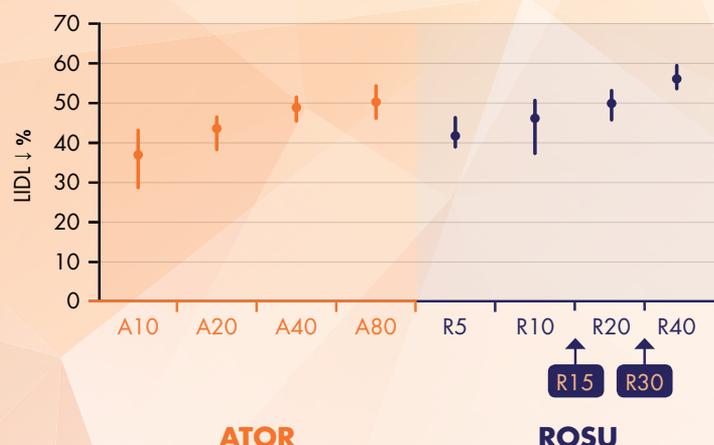


Figura 3: Adaptado de las referencias Weng TC² y Mukhtar³

ARROX
Rosuvastatina

Azibe
Ezetimiba



FLEXIBILIDAD DE DOSIS⁴
para individualizar terapias

Bibliografía: 1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (European Heart Journal 2019 -doi: 10.1093/eurheartj/ehz455). 2. Weng TC, et al. J Clin Pharm Ther. 2010;35:139-151. 3. Mukhtar RY, et Al. Int J Clin Pract. 2055;59(2):239-252. 4. A. García-Sabina, J. Gulin-Dávila, P. Sempere-Serrano, C. González-Juanatey, R. Martínez-Pacheco. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas.

ARROX comprimidos recubiertos con película. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Arrox 5 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 5 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica). **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido contiene 57,414 mg de lactosa monohidrato. Arrox 10 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica). **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido contiene 114,828 mg de lactosa monohidrato. Arrox 15 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 15 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica). **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido contiene 172,242 mg de lactosa monohidrato. Arrox 20 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica). **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido contiene 229,656 mg de lactosa monohidrato. Arrox 30 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 30 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica). **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido contiene 344,484 mg de lactosa monohidrato. Arrox 40 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 40 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica). **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido contiene 459,312 mg de lactosa monohidrato. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas. Tratamiento de la hipercolesterolemia.** Adultos, adolescentes y niños de edad igual o mayor de 6 años con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como medida complementaria a la dieta cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio, pérdida de peso) no ha sido adecuada. Adultos, adolescentes y niños de edad igual o mayor de 6 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica en tratamiento combinado con dieta y otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de las LDL) o si dichos tratamientos no son apropiados. **Prevención de Eventos Cardiovasculares.** Prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo. **Posología y forma de administración.** Rosuvastatina se puede tomar en cualquier momento del día, con o sin comida. **Tratamiento de la hipercolesterolemia.** La dosis inicial recomendada es 5 o 10 mg vía oral, una vez al día tanto en pacientes que no hayan recibido estatinas como en pacientes que hayan sido tratados previamente con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Si fuera necesario, tras 4 semanas puede aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel de dosis. Debido al aumento de notificaciones de reacciones adversas con la dosis de 40 mg en comparación con las dosis menores, solamente se considerará un ajuste final a la dosis máxima de 40 mg en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular (especialmente pacientes con hipercolesterolemia familiar) que no alcancen sus objetivos de tratamiento con 20 mg, y en los que se llevará a cabo un seguimiento rutinario. Se recomienda iniciar la dosis de 30 mg o 40 mg bajo la supervisión de un especialista. **Prevención de Eventos Cardiovasculares.** En el estudio sobre reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, la dosis utilizada fue de 20 mg al día. **Población pediátrica.** Su uso en población pediátrica se debe llevar a cabo por especialistas. **Uso en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad, (en el estudio < Ii-V de Tanner, Hipercolesterolemia familiar heterocigótica.** La dosis de inicio recomendada para niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, es de 5 mg diarios. En niños de 6 a 9 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-10 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 10 mg en esta población. En niños de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-20 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 20 mg en esta población. **Hipercolesterolemia familiar homocigota.** En niños de 6 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica, la dosis máxima recomendada es de 20 mg una vez al día. Se recomienda una dosis inicial de 5 a 10 mg una vez al día dependiendo de la edad, peso y tratamiento previo con estatinas. La titulación hasta la dosis máxima de 20 mg una vez al día se debe llevar a cabo dependiendo de la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos. Existe experiencia limitada con dosis distintas a 20 mg en esta población. Los comprimidos de 30 mg y 40 mg no son adecuados para el uso en población pediátrica. **Niños menores de 6 años de edad.** No se ha estudiado la seguridad y eficacia en el uso en niños menores de 6 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda administrar rosuvastatina en niños menores de 6 años de edad. **Uso en ancianos.** En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad. **Uso en pacientes con insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (Clcr < 60 ml/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. Las dosis de 30 mg y 40 mg están contraindicadas en pacientes con insuficiencia renal moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de rosuvastatina está contraindicado a cualquier dosis. **Uso en pacientes con insuficiencia hepática.** No hubo aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con puntuaciones de 7 o menos en la escala de Child-Pugh. Sin embargo, si se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes con puntuación de 8 y 9 en la escala de Child-Pugh. En estos pacientes debe considerarse la realización de una evaluación de la función renal. No existe experiencia en sujetos con valores de Child-Pugh superiores a 9. Rosuvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa. **Raza.** Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático. En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. Las dosis de 30 mg y 40 mg están contraindicadas en estos pacientes. **Polimorfismos genéticos.** Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina. En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de rosuvastatina. **Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía.** En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. Las dosis de 30 mg y 40 mg están contraindicadas en algunos de estos pacientes. **Tratamiento concomitante.** La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida rabdomiólisis) es mayor cuando rosuvastatina 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, como combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir. Siempre que sea posible, debe considerarse una medicación alternativa, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con rosuvastatina. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con rosuvastatina, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de rosuvastatina. **Contraindicaciones.** Arrox está contraindicado: en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes; en pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN); en pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr < 30 ml/min); en pacientes con miopatía; en pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina; durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados. Las dosis de 30 mg y 40 mg están contraindicadas en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiólisis. Dichos factores incluyen: insuficiencia renal moderada (Clcr < 60 ml/min), hipotiroidismo, historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias, historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato, alcoholismo, situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos, pacientes de origen asiático, uso concomitante de fibratos. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Efectos renales.** Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y precauciones 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. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva. La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg. **Efectos musculoesqueléticos.** En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica y se debe tener cuidado con el uso concomitante. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis asociada a la rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. *Medida de la Creatina cinasa.* Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (> 5 x 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 x LSN, no se deberá iniciar el tratamiento. *Antes de iniciar el tratamiento.* Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (> 5 x LSN) no se deberá iniciar el tratamiento. *Durante el tratamiento,* Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados (> 5 x LSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son ≤ 5 x LSN), 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 (MNM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNM 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. Se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibrico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina y gemfibrozilo. Las dosis de 30 mg y 40 mg están contraindicadas con el uso concomitante de un fibrato. Rosuvastatina 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. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, la necesidad de una administración de forma conjunta de Arrox y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica. No debe emplearse rosuvastatina en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas). **Efectos hepáticos.** Rosuvastatina debe usarse con precaución en pacientes que ingieran 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. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina. **Inhibidores de la proteasa.** Se

ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso de rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de rosuvastatina. **Intolerancia a lactosa.** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **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 evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m2, triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínica y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales. **Población pediátrica.** En un estudio de 2 años de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual. En un ensayo clínico de niños y adolescentes a los que se les administró rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK > 10 x LSN y aumento de los síntomas musculares tras el ejercicio o actividad física. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina.** **Inhibidores de proteínas transportadoras:** La administración concomitante de rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía. *Ciclosporina:* 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. Rosuvastatina está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina. La administración concomitante de rosuvastatina y ciclosporina no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina. *Inhibidores de la proteasa:* el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina. **Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol:** la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de la rosuvastatina. De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes de niacina, 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. Las dosis de 30 mg y 40 mg están contraindicadas con el uso concomitante con fibratos. Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg. **Ezetimiba:** el uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolemícos. Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre rosuvastatina y ezetimiba. **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. **Eritromicina:** el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC y una disminución del 30% de la C_{max} de la rosuvastatina. **Enzimas del citocromo P450:** 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 ni el ketoconazol. **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 de rosuvastatina. **Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a la rosuvastatina.** Posología del medicamento con el que interacciona/ Posología de la rosuvastatina/ Variaciones del AUC de rosuvastatina. *Ciclosporina:* de 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/ rítonavir 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/ rítonavir 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 día/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/rítonavir 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 veces al día, 7 días/80 mg, dosis única/↑1,9 veces. *Eltrombopag:* 75 mg 1 vez al día, 5 días/10 mg, dosis única/↑1,6 veces. *Darunavir:* 600 mg/rítonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días/10 mg 1 vez al día, 7 días/↑1,5 veces. *Tipranavir:* 500 mg/rítonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días/10 mg, dosis única/↑1,4 veces. *Dronedarona:* 400 mg 2 veces

al día/No disponible/↑1,4 veces. *Itraconazol:* 200 mg 1 vez al día, 5 días/10 mg, dosis única/↑11,4 veces. *Ezetimiba:* 10 mg 1 vez al día, 14 días/10 mg 1 vez al día, 14 días/↑1,2 veces. *Fosamprenavir:* 700 mg/rítonavir 100 mg 2 veces al día, 8 días/10 mg, dosis única/↔. *Aleglitzar:* 0,3 mg, 7 días/40mg, 7 días/↔. *Silimarina:* 140 mg tres veces al día, 5 días/10 mg, dosis única/↔. *Fenofibrato:* 67 mg tres veces al día, 7 días/10 mg, 7 días/↔. *Rifampicina:* 450 mg 1 vez al día, 7 días/20 mg, dosis única/↔. *Ketocoanazol:* 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%. **Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente.** **Antagonistas de la vitamina K:** 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. **Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS):** la administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral incrementa el AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada. **Otros medicamentos:** **Digoxina:** De acuerdo a los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con la digoxina. **Ácido fusídico:** No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. 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 uso de rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico. **Población pediátrica:** solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Rosuvastatina está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente. La rosuvastatina se excreta en el leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en el leche humana. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No es probable que rosuvastatina afecte esta capacidad. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento. **Reacciones adversas.** 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. Basándose en los datos de los estudios clínicos y en la amplia experiencia tras la comercialización, el perfil de reacciones adversas de la rosuvastatina clasificadas en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); Muy raras (< 1/10.000); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) es: **Trastornos de la sangre y el sistema linfático.** Raras: Trombocitopenia. **Trastornos del sistema inmunológico.** Raras: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema. **Trastornos endocrinos.** Frecuentes: Diabetes mellitus. **Trastornos psiquiátricos.** Frecuencia no conocida: Depresión. **Trastornos del sistema nervioso.** Frecuentes: Cefalea, Mareos. Muy raras: Polineuropatía, Pérdida de memoria. Frecuencia no conocida: Neuropatía periférica, Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas). **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Frecuencia conocida: Tos, Disnea. **Trastornos gastrointestinales.** Frecuentes: Estreñimiento, Náuseas, Dolor abdominal. Raras: Pancreatitis. Frecuencia no conocida: Diarrea. **Trastornos hepatobiliares.** Raras: Aumento de las transaminasas hepáticas. Muy raras: Ictericia, Hepatitis. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Poco frecuentes: Prurito, Exantema, Urticaria. Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** Frecuentes: Mialgia. Raras: Miopatía (incluida miositis), Rabdomiólisis, Síndrome tipo lupus, Rotura muscular. Muy raras: Artralgia. Frecuencia no conocida: Alteraciones en los tendones, a veces agravadas con rotura Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario. **Trastornos renales y urinarios.** Muy raras: Hematuria. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** Muy raras: Ginecomastia. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Frecuentes: Astenia. Frecuencia no conocida: Edema. Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente. **Efectos renales:** se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. La revisión de los datos de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización hasta la fecha no ha identificado una relación causal entre proteinuria y enfermedad renal 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 x 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. **Población pediátrica:** 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 cinasa > 10 x 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. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis.** No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes. Núcleo del comprimido.** Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Óxido de magnesio pesado, Crospovidona, Estearato de calcio. **Recubrimiento del comprimido.** Hipromelosa, Triacetato de glicerol, Dióxido de titanio (E171). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Blisteres de Poliamida/Aluminio/PVC/Aluminio. Tamaños de envase: 5 mg: 28 comprimidos. 10 mg: 28 comprimidos. 15 mg: 28 comprimidos. 20 mg: 28 comprimidos. 30 mg: 28 comprimidos. 40 mg: 28 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Alter, S.A. C/ Mateo Inurria 30-28036 Madrid (España). **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Tratamiento de larga duración. Con Visado de Inspección. **PRESENTACIONES Y PVP:** Arrox 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 5,25 €). Arrox 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 10,49 €). Arrox 15 mg comprimidos recubiertos con película: envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 15,75 €). Arrox 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG: envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 20,98 €). 30 mg comprimidos recubiertos con película: envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 31,52 €). Para más información, consulte la ficha técnica completa o al Departamento Médico de Laboratorios Alter, S.A. Tfno. 91 359 20 00. Mayo 2019 (V04). La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.

AZIBE 10 mg comprimidos EFG. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Cada comprimido contiene 10 mg de ezetimiba. Excipiente con efecto conocido. Cada comprimido contiene 57 mg de lactosa monohidrato. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** **Hipercolesterolemia primaria.** Ezetimiba, administrada concomitantemente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina), está indicada como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar), que no están controlados adecuadamente con una estatina sola. Ezetimiba en monoterapia está indicada como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) en los que una estatina se considera inadecuada o no se tolera. **Prevención de acontecimientos cardiovasculares.** Ezetimiba está indicada para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA) cuando se añade a un tratamiento en curso con estatina o cuando se inicia un tratamiento junto con una estatina. **Hipercolesterolemia familiar homocigótica (FHfH).** Ezetimiba, administrada concomitantemente con una estatina, está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con FHfH. Los pacientes podrán recibir también otros tratamientos complementarios (por ejemplo, aféresis de las LDL). **Posología y forma de administración.** **Posología.** El paciente deberá seguir una dieta hipolipemiente adecuada. La vía de administración es oral. La dosis recomendada es un comprimido de 10 mg al día. Ezetimiba puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos. *Uso en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA.* Ezetimiba 10 mg puede administrarse con una estatina que tenga un beneficio cardiovascular demostrado. *Administración con secuestrantes de ácidos biliares.* Ezetimiba deberá tomarse al menos 2 horas antes o 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares. *Pacientes de edad avanzada.* No se precisa el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. *Población pediátrica.* El inicio del tratamiento debe realizarse bajo la supervisión de un especialista. Niños y adolescentes de 6 años o mayores: No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba en niños de 6 a 17 años. Cuando ezetimiba se administra junto con una estatina en niños, deben consultarse las instrucciones posológicas de la estatina. Niños menores de 6 años: No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba en niños menores de 6 años. No se dispone de datos. *Pacientes con deterioro hepático.* No es necesario ajustar la dosis de ezetimiba en pacientes con deterioro hepático leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con ezetimiba en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh > 9). *Pacientes con alteración renal.* No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración renal. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. La administración de ezetimiba junto con una estatina está contraindicada durante el embarazo y la lactancia. La administración de ezetimiba junto con una estatina está contraindicada en pacientes con hepatopatía activa o elevaciones persistentes y de origen desconocido de las transaminasas séricas. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Enzimas hepáticas.** En ensayos clínicos controlados en los que se administró ezetimiba junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 x límite superior normal [LSN]). Cuando se administre ezetimiba junto a una estatina, deben realizarse pruebas de función hepática al inicio del tratamiento y seguir las recomendaciones de la estatina a este respecto. En el estudio IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 x LSN) fue del 2,5% para ezetimiba/simvastatina y del 2,3% para simvastatina. En un ensayo clínico controlado en el que más de 9.000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron

aleatorizados para recibir ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 20 mg al día (n = 4.650) o placebo (n = 4.620) (mediana de seguimiento de 4,9 años), la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (> 3 x LSN) fue del 0,7% para ezetimiba en combinación con simvastatina y del 0,6% para placebo. **Sistema musculoesquelético.** En la experiencia post-comercialización con ezetimiba, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis tomaban una estatina concomitantemente con ezetimiba. Sin embargo, se han comunicado muy raramente casos de rabdomiólisis con ezetimiba en monoterapia y muy raramente con la adición de ezetimiba a otros fármacos que aumentan el riesgo de rabdomiólisis. Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por un nivel de la creatinina fosfoquinasa (CPK) > 10 veces el límite superior normal, ezetimiba, cualquier estatina y cualquiera de estos otros fármacos que el paciente esté tomando concomitantemente deben interrumpirse inmediatamente. Todos los pacientes que empiecen el tratamiento con ezetimiba deben ser advertidos del riesgo de miopatía y que deben informar rápidamente si aparece dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular sin causa aparente. En el estudio IMPROVE-IT, la incidencia de miopatía fue del 0,2% para ezetimiba/simvastatina y del 0,1% para simvastatina. La miopatía se definió como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK ≥ 10 x LSN o dos valores consecutivos de CPK ≥ 5 y < 10 x LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue del 0,1% para ezetimiba/simvastatina y del 0,2% para simvastatina, definiéndose rabdomiólisis como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK ≥ 10 x LSN con lesión renal probada, dos valores consecutivos de CPK ≥ 5 x LSN y < 10 x LSN con lesión renal probada o CPK ≥ 10.000 UI/l sin que se encuentre lesión renal. En un ensayo clínico controlado en el que más de 9.000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron aleatorizados para recibir ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 20 mg al día (n = 4.650) o placebo (n = 4.620) (mediana de seguimiento de 4,9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue del 0,2% para ezetimiba en combinación con simvastatina y del 0,1% para placebo. **Pacientes con deterioro hepático.** Dado que no se conocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en los pacientes con deterioro hepático moderado o grave, no se recomienda la administración de ezetimiba. **Población pediátrica.** En un ensayo clínico controlado con placebo de 12 semanas se han evaluado la eficacia y seguridad de ezetimiba en pacientes entre 6 y 10 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar. En este grupo de edad, no se han estudiado los efectos de ezetimiba en periodos de tratamiento superiores a 12 semanas. No se ha estudiado ezetimiba en pacientes menores de 6 años de edad. La eficacia y seguridad de ezetimiba, administrada junto con simvastatina en pacientes entre 10 y 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota, han sido evaluadas en un ensayo clínico controlado en chicos adolescentes (escala de Tanner II o superior) y chicas con al menos un año transcurrido desde su primera menstruación. En este estudio controlado y limitado, generalmente no hubo ningún efecto detectable sobre el crecimiento o la maduración sexual en los chicos y chicas adolescentes y ningún efecto en la duración del ciclo menstrual en las chicas. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto de ezetimiba sobre el crecimiento y la maduración sexual en periodos de tratamiento superiores a 33 semanas. No se ha estudiado la eficacia y seguridad de la administración de ezetimiba junto con dosis de simvastatina superiores a 40 mg al día en pacientes pediátricos entre 10 y 17 años de edad. No se ha estudiado la eficacia y seguridad de la administración de ezetimiba junto con simvastatina en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad. No se ha estudiado la eficacia a largo plazo de la terapia con ezetimiba en pacientes menores de 17 años de edad para reducir la morbilidad y mortalidad en la edad adulta. **Fibratos.** No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ezetimiba cuando se administra junto con fibratos. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo ezetimiba y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse. **Ciclosporina.** Se debe tener precaución cuando se inicia el tratamiento con ezetimiba en pacientes que reciben ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en pacientes que estén recibiendo ezetimiba y ciclosporina. **Anticoagulantes.** Si se añade ezetimiba a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe vigilarse adecuadamente. **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. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** 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. En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinil estradiol y levonorgestrel), glipizida, toltamamida o midazolam en su administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de ezetimiba cuando se administraron concomitantemente. **Antiácidos.** 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. **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 de C-LDL (que se produciría al añadir ezetimiba a colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción. **Fibratos.** En pacientes que están recibiendo fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben conocer el posible riesgo de colelitiasis y enfermedad de la vesícula biliar. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo ezetimiba y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse. La administración concomitante con fenofibrato o genfibrozilo aumenta ligeramente la concentración total de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces respectivamente). No se ha estudiado la coadministración de ezetimiba con otros fibratos. Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir colelitiasis. 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. **Estatinas.** No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes cuando ezetimiba se administró junto con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina. **Ciclosporina.** 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 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, se observó un aumento medio del 15% en el AUC de ciclosporina, en comparación con los resultados obtenidos tras la administración de una dosis de 100 mg de ciclosporina sola. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con ezetimiba en pacientes que reciben ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en pacientes que estén recibiendo ezetimiba y ciclosporina. **Anticoagulantes.** 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 ezetimiba a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente. **Población pediátrica.** Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Ezetimiba administrada junto con una estatina está contraindicada durante el embarazo y la lactancia. **Embarazo.** Sólo se debe administrar ezetimiba a mujeres embarazadas si es claramente necesario. 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 lesivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal. **Lactancia.** No se debe utilizar ezetimiba durante la lactancia. 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 hay ensayos clínicos disponibles sobre los efectos de ezetimiba sobre la fertilidad en humanos. Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho y hembra. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, al conducir vehículos o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han comunicado casos de mareo. **Reacciones adversas.** En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, 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. **Ezetimiba administrada en monoterapia o coadministrada con una estatina:** Se observaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con ezetimiba (n = 2.396) con una incidencia superior a placebo (n = 1.159) o en pacientes tratados con ezetimiba coadministrada con una estatina (n = 11.308) con una incidencia superior a los tratados con una estatina sola (n = 9.361). Las reacciones adversas post-comercialización procedían de notificaciones de ezetimiba administrada sola o con una estatina. Se definen las frecuencias como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Clasificación órgano sistema/ Reacciones adversas / Frecuencia. **Monoterapia con ezetimiba:** Exploraciones complementarias/ aumento de la ALT y/o AST; aumento de la CPK en sangre; aumento de la gamma-glutamilttransferasa; análisis de función hepática anormal/Poco frecuente. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos/tos/Poco frecuente. Trastornos gastrointestinales/dolor abdominal; diarrea; flatulencia/Frecuente. dispepsia; reflujo gastroesofágico; náusea/Poco frecuente. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo/artralgia; espasmos musculares; cervicalgia/Poco frecuente. Trastornos del metabolismo y de la nutrición/apetito disminuido/Poco frecuente. Trastornos vasculares/acaloramiento; hipertensión/Poco frecuente. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración/fatiga/Frecuente. dolor torácico, dolor/Poco frecuente. **Reacciones adversas adicionales con ezetimiba coadministrada con una estatina:** Exploraciones complementarias/aumento de la ALT y/o AST/Frecuente. Trastornos del sistema nervioso/cefalea/Frecuente. Parestesia/Poco frecuente. Trastornos gastrointestinales/boca seca; gastritis/Poco frecuente. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo/prurito; erupción; urticaria/Poco frecuente. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo/mialgia/No conocida. Trastornos del sistema nervioso/mareo; parestesia/No conocida. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos/disnea/No conocida. Trastornos gastrointestinales/pancreatitis; estreñimiento/No conocida. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo/eritema multiforme/No conocida. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo/mialgia; miopatía/rabdomiólisis/No conocida. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración/astenia/No conocida. Trastornos del sistema inmunológico/hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria, anafilaxia y angioedema/No conocida. Trastornos hepatobiliares/hepatitis; colelitiasis; colecistitis/No conocida. Trastornos psiquiátricos/depresión/No conocida. **Ezetimiba coadministrada con fenofibrato.** Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal (frecuente). En un estudio multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego en pacientes con hiperlipidemia mixta, 625 pacientes fueron tratados durante 12 semanas y 576 durante 1 año. En este estudio, 172 pacientes tratados con ezetimiba y fenofibrato completaron las 12 semanas de tratamiento y 230 pacientes tratados con ezetimiba y fenofibrato (incluyendo 109 que recibieron ezetimiba sola durante las primeras 12 semanas) completaron 1 año de tratamiento. Este estudio no fue diseñado

para comparar grupos de tratamiento por acontecimientos poco frecuentes. Las tasas de incidencia (IC 95%) para elevaciones clínicamente importantes (> 3 x LSN, consecutivas) en las transaminasas séricas fueron 4,5% (1,9; 8,8) y 2,7% (1,2; 5,4) para fenofibrato en monoterapia y ezetimiba administrada concomitantemente con fenofibrato, respectivamente, ajustadas por exposición al tratamiento. Las tasas de incidencias correspondientes a colecistectomía fueron 0,6% (0,0; 3,1) y 1,7% (0,6; 4,0) para fenofibrato en monoterapia y ezetimiba administrada concomitantemente con fenofibrato, respectivamente. **Pacientes pediátricos (entre 6 y 17 años de edad).** 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 (≥ 3 x 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 (≥ 10 x 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 (≥ 3 x 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 (≥ 10 x LSN). No se notificaron casos de miopatía. Estos estudios no eran adecuados para la comparación de reacciones adversas raras. **Pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA.** En el estudio IMPROVE-IT, los perfiles de seguridad fueron similares durante una mediana de seguimiento de 6,0 años. La tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue del 10,6% en los pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina y del 10,1% en los pacientes tratados con simvastatina. La incidencia de miopatía fue del 0,2% con ezetimiba/simvastatina y del 0,1% con simvastatina, definiéndose miopatía como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK ≥ 10 x LSN o dos valores consecutivos de CPK ≥ 5 y < 10 x LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue del 0,1% con ezetimiba/simvastatina y del 0,2% con simvastatina, definiéndose rabdomiólisis como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK ≥ 10 x LSN con lesión renal probada, dos valores consecutivos de CPK ≥ 5 x LSN y < 10 x LSN con lesión renal probada o una CPK ≥ 10.000 UI/l sin que se encuentre lesión renal. La incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 x LSN) fue del 2,5% con ezetimiba/simvastatina y del 2,3% con simvastatina. Se comunicaron efectos adversos relacionados con la vesícula biliar en el 3,1% de los pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina y en el 3,5% de los que recibieron simvastatina. La incidencia de hospitalizaciones por colecistectomía fue del 1,5% en ambos grupos de tratamiento. Durante el estudio se diagnosticaron casos de cáncer (definidos como nuevos casos de cáncer) en el 9,4% frente al 9,5%, respectivamente. **Pacientes con Enfermedad Renal Crónica.** En el estudio “*Study of Heart and Renal Protection*” (SHARP), los perfiles de seguridad fueron comparables durante una mediana de seguimiento de 4,9 años. Las tasas de interrupciones del tratamiento debidas a acontecimientos adversos fueron comparables (10,4% en pacientes tratados con ezetimiba en combinación con simvastatina, 9,8% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue del 0,2% en pacientes tratados con ezetimiba en combinación con simvastatina y del 0,1% en pacientes tratados con placebo. Las elevaciones consecutivas de las transaminasas (> 3 x LSN) se produjeron en el 0,7% de los pacientes tratados con ezetimiba en combinación con simvastatina, en comparación con el 0,6% de pacientes tratados con placebo. **Valores de laboratorio:** En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST ≥ 3 x 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 aolestasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo. En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK > 10 x LSN en 4 de 1.674 (0,2%) pacientes a los que se les administró ezetimiba solo 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). **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis.** 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. En caso de sobredosis, deberán instaurarse medidas sintomáticas y de apoyo. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Carboximetilalmidón sódico (Tipo A) (de patata), Povidona, Laurilsulfato sódico, Estearato magnésico. **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Blisteres de PVC/PCTFE (policlorotrifluoroetileno) transparente-Aluminio en envases conteniendo 28 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Alter, S.A.-C/ Mateo Inurria 30- 28036 Madrid (España). **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **PRESENTACIONES Y PVP:** Azibe 10 mg comprimidos EFG, 28 comprimidos (PVP IVA: 30,85 €). Para más información, consulte la ficha técnica completa o al Departamento Médico de Laboratorios Alter, S.A. Tfno. 91 359 20 00. 01/2017 (V01).