FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTÍCAS DEL PRODUCTO

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lipocomb 10 mg/10 mg cápsulas duras
Lipocomb 20 mg/10 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lipocomb 10 mg/10 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina de zinc) y 10 mg de ezetimiba.

Lipocomb 20 mg/10 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina de zinc) y 10 mg de ezetimiba.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Lipocomb 10 mg/10 mg cápsulas duras: Cápsula de gelatina dura con autocierre tipo Coni Snap no marcado, tamaño 0, con tapa de color amarillo y cuerpo de color amarillo rellenas de dos comprimidos: un comprimido de *ezetimiba 10 mg*, blanco o casi blanco, redondo, plano y biselado, con un signo E estilizado en una cara del comprimido y el código 612 en la otra cara; un comprimido de *rosuvastatina 10 mg*, blanco o casi blanco, redondo, con la marca en una cara del comprimido y sin marca en la otra cara. La longitud de la cápsula es de aproximadamente 21,7 mm (± 0,5 mm).

Lipocomb 20 mg/10 mg cápsulas duras: Cápsula de gelatina dura con autocierre tipo Coni Snap no marcado, tamaño 0, con tapa de color caramelo y cuerpo de color amarillo rellenas de dos comprimidos: un comprimido de *ezetimiba 10 mg*, blanco o casi blanco, redondo, plano y biselado, con un signo E estilizado en una cara del comprimido y el código 612 en la otra cara; un comprimido de *rosuvastatina 20 mg*, blanco o casi blanco, redondo, con la marca en una cara del comprimido y sin marca en la otra cara . La longitud de la cápsula es de aproximadamente 21,7 mm (± 0,5 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia primaria:
Lipocomb está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con los productos individuales, dados simultáneamente en el mismo nivel de dosis que en la combinación de dosis fija, pero como productos separados.

Prevención de eventos cardiovasculares[1]:
Lipocomb está indicado como terapia de sustitución en pacientes adultos con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA), que están adecuadamente controlados con los productos individuales administrados simultáneamente al mismo nivel de dosis que en el medicamento de combinación fija, pero como productos separados.

[1]Indicación no financiada en España

4.2 Posología y forma de administración

Posología
Lipocomb está indicado en pacientes adultos adecuadamente controlados mediante medicamentos monocomponentes administrados por separado a las mismas dosis que la combinación recomendada.
El paciente debe mantener una dieta baja en grasas adecuada y debe seguir en esta dieta durante el tratamiento con este medicamento.

La dosis diaria recomendada es de una cápsula de la concentración dada, con o sin comida.
Este medicamento no es adecuado para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si fuera necesario, solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis correspondientes es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada.
Lipocomb 10 mg/10 mg y 20 mg/10 mg cápsulas duras no es adecuado para el tratamiento de pacientes que requieran una dosis de 40 mg de rosuvastatina.

Administración conjunta con secuestrantes de ácidos biliares
La administración de este medicamento debe producirse ≥ 2 horas antes ó ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Lipocomb en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Ancianos
En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg de rosuvastatina (ver sección 4.4). La combinación no es adecuada para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si fuera necesario, solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis correspondientes es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada.

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.
En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatina <60 mL/min) la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse preparados monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.
En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de rosuvastatina está contraindicado a cualquier dosis (ver sección 4.3 y sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child Pugh de 5 a 6). El tratamiento con Lipocomb no está recomendado en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación de Child Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child Pugh > 9) (ver secciones 4.4 y 5.2).
Este medicamento está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

Raza
Se ha observado una exposición sistémica aumentada de rosuvastatina en pacientes de origen asiático (ver secciones 4.4 y 5.2). En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse preparados monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.

Polimorfismos genéticos

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina (ver sección 5.2). En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de Lipocomb.

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 (ver sección 4.4). La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse preparados monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.

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 el medicamento 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; ver secciones 4.4 y 4.5). Siempre que sea posible, deben considerarse una medicación alternativa, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con Lipocomb. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Lipocomb, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de Lipocomb (ver sección 4.5).

Forma de administración
Vía oral.
Este medicamento debe tomarse una vez al día a la misma hora del día con o sin alimentos.
Trague cada cápsula entera con agua.

4.3 Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado:
- en pacientes con hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina, ezetimiba) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- 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)
- durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados
- en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min)
- en pacientes con miopatía
- en pacientes que reciben la combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5)
- en pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.

(Ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones adversas cutáneas graves
Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con la rosuvastatina, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) y la reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), que pueden poner en peligro la vida o resultar mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y ser monitorizados estrechamente. Si aparecen signos y síntomas indicativos de esta reacción, se debe interrumpir Lipocomb inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.
Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SJS o DRESS con el uso de Lipocomb, el tratamiento con Lipocomb no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

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 comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis en la experiencia post-comercialización con ezetimiba. No obstante, la rabdomiólisis se ha comunicado en muy raras ocasiones con ezetimiba en monoterapia y también en muy raras ocasiones con la adición de ezetimiba a otros fármacos con una conocida asociación con el aumento del riesgo de rabdomiólisis. Si se sospecha la miopatía basándose en los síntomas musculares o se confirma por medio del nivel de creatina cinasa, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ezetimiba, cualquier estatina y con cualquier medicamento con asociación conocida con el aumento del riesgo de rabdomiólisis. Se debe advertir a todos los pacientes que inicien el tratamiento del riesgo de miopatía y se les debe indicar que informen rápidamente de cualquier dolor muscular, sensibilidad o debilidad muscular injustificada (ver sección 4.8).

Miastenia grave, miastenia ocular

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición *de novo* o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). Lipocomb debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

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× 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× LSN, no se deberá iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, este medicamento debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rabdomiólisis, tales como:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- abuso de alcohol
- edad > 70 años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver sección 5.2)
- uso concomitante de fibratos

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (> 5 × 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 × LSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son ≤ 5 × LSN), debe interrumpirse el tratamiento. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada.

Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una

debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.
En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fíbrico 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 Lipocomb y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Lipocomb con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones.

No debe emplearse Lipocomb en pacientes con trastornos agudos graves 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).

Ácido fusídico
No debe coadministrarse Lipocomb con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o antes de que hayan transcurrido 7 días desde la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En aquellos pacientes en los que el uso de ácido fusídico es esencial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas durante el tiempo que dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas de forma combinada (ver sección 4.5). Debe recomendarse al paciente que pida inmediatamente consejo médico si experimenta cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad musculares.

El tratamiento con estatinas podrá reintroducirse una vez que hayan pasado 7 días desde la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales en las que el tratamiento con ácido fusídico sistémico deba prolongarse, p. ej., para el tratamiento de infecciones graves, la administración concomitante de Lipocomb con ácido fusídico debe considerarse únicamente caso por caso, y bajo estrecha supervisión médica.

Efectos hepáticos
En ensayos controlados con pacientes que estaban recibiendo ezetimiba y una estatina conjuntamente, se observaron elevaciones consecutivas de transaminasas (≥ 3 veces el límite superior normal [LSN]).
Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina y 3 meses después de iniciarlo. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis.
En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con este medicamento.
Debido a que se desconocen los efectos de un aumento de exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda la administración del medicamento en estos pacientes (ver sección 5.2).

Efectos renales
Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, 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 (ver sección 4.8).

Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos (ver secciones 4.2 y 5.2).

Inhibidores de la proteasa
Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso de Lipocomb 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 Lipocomb 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 Lipocomb (ver secciones 4.2 y 4.5).

Enfermedad pulmonar intersticial
Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo (ver sección 4.8). 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. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30kg/m^2, triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínica y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.
En el estudio JUPITER, la frecuencia global notificada de la diabetes mellitus fue un 2,8% en rosuvastatina y un 2,3% en placebo, principalmente en pacientes con un nivel de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l.

Fibratos
No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba administrada con fibratos. Si se sospecha de la presencia de colelitiasis en un paciente tratado con Lipocomb y fenofibrato, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar y se debe interrumpir este tratamiento (ver secciones 4.5 y 4.8).

Anticoagulantes
Si Lipocomb se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (CIN) debe ser vigilado adecuadamente (ver sección 4.5).

Ciclosporina
Ver secciones 4.3 y 4.5.

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

Enfermedad hepática y alcohol
Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

Lipocomb contiene sodio
Este medicamento contiene menos de1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula dura, es decir, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Contraindicaciones
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 (ver sección 4.3). La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.
Lipocomb está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (ver sección 4.3).
En un estudio realizado con ocho pacientes a los que se había realizado un trasplante renal, que tenían un aclaramiento de creatinina de > 50 mL/min y que tomaban una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba aumentó 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) el AUC medio de ezetimiba total en comparación con una población control sana, que estaba recibiendo sólo ezetimiba, de otro estudio (n=17). En un estudio diferente, en un paciente trasplantado renal con insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros múltiples medicamentos, se demostró una exposición 12 veces mayor a la ezetimiba total comparada con controles concurrentes que estaban recibiendo sólo ezetimiba. En un estudio cruzado de dos periodos, en doce individuos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el día 7 provocó un aumento medio del 15% en la AUC de ciclosporina (intervalo, descenso del 10% hasta un aumento del 51%) comparado con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la ezetimiba coadministrada en la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal.

Combinaciones no recomendadas
Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina (ver sección 4.5 Tabla). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la C_{max}. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla). La combinación no es adecuada para el tratamiento en inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si fuera necesario, solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis correspondientes es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada.

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 Lipocomb con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla).

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de la rosuvastatina (ver sección 4.4). De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica.
El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos.

En los pacientes tratados con fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben tener presente el riesgo de colelitiasis y colecistopatía (ver secciones 4.4 y 4.8). Si se sospecha de la presencia de colelitiasis en un paciente tratado con ezetimiba y fenofibrato, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar y se debe

interrumpir este tratamiento (ver sección 4.8). La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo produjo un pequeño aumento de las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente). No se ha estudiado la coadministración de ezetimiba y otros fibratos. Los fibratos pueden aumentar la excreción en la bilis y dar lugar a colelitiasis. En estudios en animales, la ezetimiba aumentó en algunas ocasiones el colesterol en la bilis de la vesícula biliar, pero no en todas las especies (ver sección 5.3). No se puede descartar un riesgo litogénico asociado al uso terapéutico de la ezetimiba.

Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico.
El riesgo de miopatías, incluida la rabdomiólisis, puede incrementarse debido a la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. Todavía se desconoce el mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámica, farmacocinética o ambas). Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.
Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, debe interrumpirse el tratamiento con rosuvastatina durante el tiempo que dure el tratamiento con ácido fusídico. **Ver también la sección 4.4.**

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

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

Enzimas del citocromo P450: los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450.No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).
En los estudios preclínicos, se ha comprobado que la ezetimiba no es inductor de enzimas del citocromo P450 metabolizantes medicamentosas. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre la ezetimiba y fármacos que, según se sabe, metabolizan los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o N-acetiltransferasa.

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.
En un estudio en doce adultos varones sanos, la administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de la warfarina ni sobre el tiempo de protrombina. Sin embargo, ha habido informes después de la comercialización de aumentos del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaban ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si Lipocomb se añade a la warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a la fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente (ver sección 4.4).

Ticagrelor: Ticagrelor podría afectar a la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. Aunque no se conoce el mecanismo exacto, en algunos casos, el uso concomitante de ticagrelor y rosuvastatina condujo a una disminución de la función renal, incremento de los niveles de CPK y rabdomiolisis.

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 clínicos de interacción, la ezetimiba no tuvo efecto en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel).

Colestiramina: la administración concomitante de colestiramina disminuyó el área bajo la curva (AUC) media de la ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) en aproximadamente un 55%. La reducción adicional de los niveles de C-LDL que se consigue al añadir ezetimiba al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción (ver sección 4.2).

Estatinas: No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas cuando la ezetimiba se coadministró con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

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

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver tabla a continuación):
Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis. Empezar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Si se observa que el medicamento aumenta menos de 2 veces el AUC de la rosuvastatina, no es necesario disminuir la dosis inicial, pero se debe tener precaución si se aumenta la dosis de rosuvastatina por encima de 20 mg.

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

Aumento de 2 veces o más de 2 veces el AUC de la rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	**Posología de la rosuvastatina**	**Variación del AUC de rosuvastatina***
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días	10 mg, dosis única	↑ 7,4 veces
Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 veces

Darolutamida 600 mg 2 veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	↑ 5,2 veces
Regorafenib 160 mg, OD (una vez al día), 14 días	5 mg, dosis única	↑ 3.8 veces
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	2,7-veces ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6-veces ↑
Teriflunomida	No disponible	↑ 2,5 veces
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3-veces ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	una vez al día, 7 días	2,2-veces ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2,1 veces
Capmatinib 400 mg 2 veces al día	10 mg, dosis única	↑ 2,1 veces
Clopidogrel, dosis inicial de 300 mg, seguida de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces
Fostamatinib 100 mg 2 veces al día	20 mg, dosis única	↑ 2,0 veces
Aumento inferior a 2 veces el AUC de la rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	**Posología de la rosuvastatina**	**Variación del AUC de rosuvastatina***
Febuxostat 120 mg 1 vez al día	10 mg, dosis única	↑ 1,9 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/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 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	↑ 1,4 veces **
Disminución del AUC de la rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	**Posología de la rosuvastatina**	**Variación del AUC de rosuvastatina***
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	20% ↓
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	47% ↓

*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia.
El aumento se indica como"↑", disminución como"↓".
**Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa.
AUC = área bajo la curva

Las siguientes combinaciones de medicamentos no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre el ratio AUC de la rosuvastatina en la coadministración:
Aleglitazar 0,3 mg durante 7 días; fenofibrato 67 mg, 3 veces al día, durante 7 días; fluconazol 200 mg, una vez al día, durante 11 días; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, 2 veces al día, durante 8 días; ketoconazol 200 mg, 2 veces al día, durante 7 días; rifampina 450 mg, una vez al día, durante 7 días; silimarina 140 mg, 3 veces al día, durante 5 días.

La combinación no es adecuada para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si fuera necesario, solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis correspondientes es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Este medicamento está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.
Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

Embarazo
Rosuvastatina:
Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

Ezetimiba:
No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo.
Estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia, no han mostrado indicios de efectos nocivos directos o indirectos en el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Lactancia
Rosuvastatina:
La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana (ver sección 4.3).

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

Fertilidad
No se dispone de datos de ensayos clínicos sobre los efectos de la ezetimiba sobre la fertilidad humana. La ezetimiba no tuvo efectos en la fertilidad de ratas macho o hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de la rosuvastatina y/o la ezetimiba sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

4.8 Reacciones adversas

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

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

Según los datos disponibles, en los ensayos clínicos se trataron 1.200 pacientes con una combinación de rosuvastatina y ezetimiba. Como se ha notificado en la bibliografía publicada, los acontecimientos adversos más frecuentes relativos al tratamiento combinado de rosuvastatina y ezetimiba en los pacientes hipercolesterolémicos son aumento de las transaminasas hepáticas, problemas gastrointestinales y dolor

muscular, esto es, reacciones adversas conocidas de los principios activos. Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica entre la rosuvastatina y la ezetimiba, en cuanto a efectos adversos (ver sección 5.2).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se han clasificado 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 la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Frecuentes**	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	**Frecuencia no conocida**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			trombocitopenia[2]		Trombocitopenia[3]
Trastornos del sistema inmunológico			reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema[2]		Hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxia y angioedema[3]
Trastornos endocrinos	diabetes mellitus[1, 2]				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		disminución del apetito[3]			
Trastornos psiquiátricos					depresión[2,3]
Trastornos del sistema nervioso	cefalea[2,3], mareos[2]	Parestesia[3]		polineuropatía[2], pérdida de memoria[2]	neuropatía periférica[2] Alteraciones del sueño, incluyendo insomnio y pesadillas[2], mareos[3], miastenia grave
Trastornos oculares					miastenia ocular
Trastornos vasculares		sofocos[3]; hipertensión[3]			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos[3]			tos[2], disnea[2,3]
Trastornos	estreñimient	dispepsia[3];	pancreatitis[2]		diarrea[2]

gastrointestinales	o[2],náuseas[2], dolor abdominal [2,3] diarrea [3]; flatulencia[3]	reflujo gastroesofágico[3]; náuseas [3], sequedad de boca[3]; gastritis[3]			pancreatitis[3]; estreñimiento[3]
Trastornos hepatobiliares			aumento de las transaminasas hepáticas[2]	ictericia[2], hepatitis[2]	hepatitis [3], colelitiasis[3], colecistitis[3]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		prurito[2,3], exantema[2,3], urticaria[2,3]			síndrome de Stevens-Johnson[2], reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)[2], eritema multiforme[3]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	mialgia[2,3]	artralgia[3]; espasmos musculares[3]; dolor en el cuello[3], dolor de espalda[3]; debilidad muscular [3]; dolor en las extremidades[3]	miopatía (incluida miositis)[2], rabdomiólisis[2], síndrome tipo lupus[2], rotura muscular[2]	artralgia[2]	miopatía necrotizante inmunomediada[2] alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura[2], miopatía/ rabdomiólisis[3] (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios				hematuria[2]	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				ginecomastia[2]	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia[2] fatiga[3]	dolor en el pecho[3], dolor[3], astenia[3]; edema periférico[3]			edema[2]
Exploraciones complementarias	niveles aumentados de ALT y/o AST[3]	aumento de la CPK en sangre[3]; aumento de la gamma-glutamiltransferasa[3]; pruebas de función hepática anormales[3]			

[1] La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas > 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m^2, triglicéridos elevados, historia de hipertensión)– para la rosuvastatina.
[2] Perfil de reacciones adversas para la rosuvastatina basado en los datos de los estudios clínicos y una amplia experiencia posterior a la comercialización.
[3] Reacciones adversas observadas en estudios clínicos de ezetimiba (como monoterapia o coadministrada con una estatina) o notificadas con ezetimiba en el uso posterior a la comercialización, ya sea administrada sola o con una estatina. Se observaron reacciones adversas en los pacientes tratados con ezetimiba (n = 2.396) y a una mayor incidencia que en los tratados con el placebo (n = 1.159) o en pacientes que recibieron ezetimiba coadministrada con una estatina (n = 11.308) y a una mayor incidencia que con la estatina administrada como monoterapia (n = 9.361). Las reacciones adversas posteriores a la comercialización se obtuvieron de notificaciones que contenían ezetimiba administrada sola o con una estatina.

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

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

Efectos sobre el músculo esquelético: se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg.
Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (> 5 x LSN), se deberá interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

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

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:
- Disfunción sexual.
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver sección 4.4).

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

Valores de laboratorio
En los ensayos clínicos de monoterapia controlados, la incidencia de aumentos clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT o AST ≥ 3 x LSN, consecutivos) fue similar para la ezetimiba (0,5%) y el placebo (0,3%). En los ensayos de coadministración, la incidencia fue del 1,3% para los pacientes tratados con ezetimiba coadministrada con una estatina y de 0,4% para los pacientes tratados con una estatina sola.

Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis, y volvieron a los valores basales después de interrumpir el tratamiento o al continuarlo (ver sección 4.4).
En los ensayos clínicos se han descrito CPK > 10 x LSN para 4 (0,2%) de los 1.674 pacientes a quienes se administró la ezetimiba sola frente a 1 (0,1%) de los 786 pacientes a quienes se administró un placebo y para 1 (0,1%) de los 917 pacientes a los que se administró la ezetimiba y una estatina frente a 4 (0,4%) de los 929 pacientes a quienes se administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociada a la ezetimiba en comparación con el grupo de control correspondiente (placebo o estatina sola) (ver sección 4.4).

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Lipocomb en niños de menores de 18 años (ver sección 5.1).
Rosuvastatina: En un ensayo clínico de 52 semanas, se observaron elevaciones de la creatina cinasa > 10 x LSN y síntomas musculares después del ejercicio físico o del aumento de la actividad física con mayor frecuencia en niños y en adolescentes que en adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y en adolescentes que en adultos.

Ezetimiba:
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 (≥ 3x LSN, consecutivas) en el 1,1% (1 paciente) de los pacientes tratados con ezetimiba en comparación con el 0% en el grupo placebo. No hubo elevaciones de la CPK (≥ 10 x LSN). No se notificaron casos de miopatía.

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

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: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No se han publicado datos sobre sobredosis de rosuvastatina.
No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis con rosuvastatina.
En ensayos clínicos, la administración de 50 mg/día de ezetimiba a 15 sujetos sanos durante un periodo de hasta 14 días o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante un periodo de hasta 56 días fue por lo general bien tolerada. En animales, no se observó toxicidad después de la administración de dosis orales únicas de 5000 mg/kg de ezetimiba en ratas y ratones y 3000 mg/kg en perros.
Se han comunicado algunos casos de sobredosis con ezetimiba: la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas notificadas no han sido graves.

Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte. Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Modificadores de los lípidos; Combinaciones de varios fármacos modificadores de los lípidos; Código ATC: C10BA06

Rosuvastatina

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb)

(porcentaje medio de cambio ajustado por el valor basal)

Dosis	N	C-LDL	C-total	C-HDL	TG	C-noHDL	ApoB	ApoA1
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

El efecto terapéutico se obtiene 1 semana después del inicio del tratamiento y el 90% de la respuesta máxima se alcanza a las 2 semanas. La respuesta máxima se alcanza generalmente a las 4 semanas de tratamiento y se mantiene a partir de ese momento.

Ezetimiba

Mecanismo de acción

La ezetimiba es una nueva clase de compuestos hipolipemiantes que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y los esteroles vegetales relacionados. Ezetimiba es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que difiere al de otras clases de reductores del colesterol (p. ej., estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fíbrico y estanoles vegetales). El objetivo molecular de la ezetimiba es el transportador de esterol, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroles.

La ezetimiba se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol, dando lugar a una disminución del transporte de colesterol intestinal al hígado; las estatinas reducen la síntesis del colesterol en el hígado y al unirse estos mecanismos diferentes se produce una reducción complementaria del colesterol. En un ensayo clínico de 2 semanas de duración en 18 pacientes con hipercolesterolemia, la ezetimiba inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54%, en comparación con el placebo.

Efectos farmacodinámicos

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

En estudios epidemiológicos se ha comprobado que la morbilidad y la mortalidad cardiovascular varía directamente con el nivel de C-total y de C-LDL e inversamente con el de C-HDL.

La administración de ezetimiba con una estatina es eficaz para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria y antecedentes de eventos de Síndrome Coronario Agudo.

Coadministración de la rosuvastatina y la ezetimiba

Eficacia clínica y de seguridad
En un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego, en grupos paralelos, de 6 semanas de duración se evaluó la eficacia de la ezetimiba (10 mg) añadida a un tratamiento estable con rosuvastatina en comparación con aumentos de la dosis de la rosuvastatina desde los 5 a los 10 mg o desde los 10 a los 20 mg (n = 440). Los datos agrupados demostraron que la ezetimiba añadida al tratamiento estable con 5 mg o 10 mg de rosuvastatina redujo un 21% el colesterol LDL. Por el contrario, la duplicación de la rosuvastatina a 10 mg o 20 mg redujo un 5,7% el colesterol LDL (la diferencia entre grupos fue del 15,2%, p < 0 ,001). Individualmente, la ezetimiba más la rosuvastatina 5 mg redujo el colesterol LDL más que la rosuvastatina 10 mg (diferencia del 12,3%, p < 0,001) y la ezetimiba más la rosuvastatina 10 mg redujo el colesterol LDL más que la rosuvastatina 20 mg (diferencia del 17,5%, p < 0,001).

Se diseñó un estudio aleatorizado de 6 semanas para investigar la eficacia y la seguridad de la rosuvastatina 40 mg sola o combinada con la ezetimiba 10 mg en pacientes con riesgo alto de cardiopatía coronaria (n = 469). Un número significativamente mayor de pacientes tratados con rosuvastatina/ezetimiba que con rosuvastatina sola alcanzaron su objetivo de colesterol LDL ATP III (< 100 mg/dL, 94,0% frente al 79,1%; p < 0,001). La rosuvastatina 40 mg fue eficaz para mejorar el perfil de lípidos aterógenos en esta población de alto riesgo.

En un estudio aleatorizado, abierto, de 12 semanas, se investigó el nivel de reducción del LDL en cada grupo de tratamiento (rosuvastatina 10 mg más ezetimiba 10 mg, rosuvastatina 20 mg/ezetimiba 10 mg, simvastatina 40/ezetimiba 10 mg, simvastatina 80/ezetimiba 10 mg). La reducción con respecto al valor basal con las combinaciones de rosuvastatina en dosis baja fue del 59,7%, significativamente superior a las combinaciones de dosis baja de simvastatina, del 55,2% (p < 0,05). El tratamiento con dosis alta de rosuvastatina combinada redujo un 63,5% el colesterol LDL en comparación con el 57,4% observado con la combinación de simvastatina en dosis alta (p < 0,001).

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de presentar los resultados de los ensayos realizados con este medicamento en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del colesterol elevado (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Politerapia de rosuvastatina y ezetimiba
El uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina y 10 mg de ezetimiba produjo un aumento de 1,2 veces del AUC de la rosuvastatina en los sujetos hipercolesterolémicos. No es posible descartar una interacción farmacodinámica entre la rosuvastatina y la ezetimiba, en cuanto a efectos adversos.

Rosuvastatina

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

Distribución: la rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento del C-LDL. El volumen de distribución de la rosuvastatina es de aproximadamente 134 l. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

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

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

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

Poblaciones especiales
Edad y sexo: la edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos. La exposición en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica parece ser similar o inferior que en pacientes adultos con dislipemia (ver "Población pediátrica" más adelante).

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

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

Insuficiencia hepática: en un estudio llevado a cabo con pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática no existió evidencia de un aumento de la exposición a la rosuvastatina, en pacientes con puntuación Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, dos pacientes con puntuaciones Child-Pugh de 8 y 9 presentaron un

aumento de la exposición sistémica de casi dos veces la de los pacientes con valores más bajos de Child-Pugh.
No existe experiencia con pacientes con puntuaciones Child-Pugh superiores a 9.

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

Población pediátrica: en dos estudios farmacocinéticos con rosuvastatina (administrada como comprimidos) en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 10-17 o 6-17 años de edad (un total de 214 pacientes) se demostró que la exposición en pacientes pediátricos parece comparable o inferior a la de pacientes adultos. La exposición a rosuvastatina fue predecible con respecto a la dosis y el tiempo en un período de 2 años.

Ezetimiba
Absorción: después de la administración oral, la ezetimiba se absorbe rápidamente y es conjugado intensamente a un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). Las concentraciones plasmáticas medias máximas (Cmáx) se produjeron en el plazo de 1 a 2 horas en el caso del ezetimiba-glucurónido y de 4 a 12 horas en el de la ezetimiba. La biodisponibilidad absoluta de la ezetimiba no puede determinarse ya que el compuesto es prácticamente insoluble en el medio acuoso adecuado para inyección.
La administración concomitante de alimentos (alimentos con alto contenido graso y sin grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de la ezetimiba. La ezetimiba se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución: ezetimiba y el ezetimiba-glucurónido se unen en un 99,7% y un 88 a 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

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

Eliminación: tras la administración oral de ezetimiba marcado con C^{14} (20 mg) a humanos, la ezetimiba total supuso aproximadamente un 93% de la radiactividad total en el plasma. Aproximadamente un 78% y un 11% de la radiactividad administrada se recuperaron en las heces y la orina, respectivamente, durante un periodo de recogida de 10 días. Después de 48 horas, no hubo niveles detectables de radiactividad en el plasma.

Poblaciones especiales
Edad y sexo: Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son aproximadamente 2 veces más altas en los ancianos (≥ 65 años) que en los jóvenes (18 a 45 años). La reducción del C-LDL y el perfil de seguridad son comparables entre los pacientes ancianos y jóvenes tratados con ezetimiba. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los ancianos.
Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son ligeramente mayores (aproximadamente 20%) en mujeres que en varones. La reducción del C-LDL y el perfil de seguridad son comparables entre los

pacientes ancianos y jóvenes tratados con ezetimiba. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis según el sexo.

Insuficiencia renal: después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con nefropatía grave (n = 8; CrCl media ≤ 30 mL/min/1,73m^2), el AUC medio de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces, en comparación con sujetos sanos (n = 9). Este resultado no se considera clínicamente significativo. No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal.
Un paciente de este estudio (postrasplante renal con medicación múltiple que incluía ciclosporina) tuvo una exposición 12 veces mayor a la ezetimiba total.

Insuficiencia hepática: después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba, el AUC medio de ezetimiba total aumentó en aproximadamente 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child Pugh 5 ó 6), en comparación con los sujetos sanos. En un estudio de dosis múltiples durante 14 días (10 mg al día) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child Pugh 7 a 9), el AUC medio de ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No es preciso realizar ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve.
Debido a los efectos desconocidos de un aumento de exposición a la ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación Child Pugh > 9), no se recomienda el uso de Lipocomb en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica: la farmacocinética de ezetimiba es similar en niños (de 6 años de edad o mayores) y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 6 años de edad. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye a pacientes con HFHo, HFH o sitosterolemia.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de coadministración de ezetimiba y estatinas, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente los que se suelen asociar con las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento con estatinas solas. Esto es atribuido a las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en la terapia de administración conjunta. En los estudios clínicos no se produjeron estas interacciones. Las miopatías se produjeron en ratas solamente después de la exposición a dosis que eran varias veces más altas que la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel del AUC para estatinas y de 500 a 2000 veces el nivel del AUC para los metabolitos activos). En una serie de valoraciones *in vivo* e *in vitro*, la ezetimiba, administrada sola o conjuntamente con estatinas, no mostró potencial genotóxico. Las pruebas de carcinogenicidad a largo plazo sobre la ezetimiba fueron negativas.
La coadministración de ezetimiba y estatinas no fue teratógena en ratas. En hembras de conejo gestantes se observó un número reducido de deformidades esqueléticas (vértebras caudales fundidas, número reducido de vértebras caudales).

Rosuvastatina: los datos preclínicos muestran que de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos. No se han evaluado ensayos específicos sobre los efectos en canales ERGh. Las reacciones adversas no descritas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos hepáticos en ratón y rata, probablemente debidos a la acción farmacológica de la rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula biliar en perros, pero no en monos. Además, se observó toxicidad testicular en monos y perros a dosis más altas. La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas y quedó demostrada por la disminución de los tamaños de las camadas, del peso de la camada y de la supervivencia de las crías observados a dosis tóxicas para la madre, en las que los niveles de exposición sistémica fueron muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

Ezetimiba: los estudios animales sobre la toxicidad crónica de la ezetimiba no identificaron órganos diana para los efectos tóxicos. En perros tratados durante cuatro semanas con ezetimiba (≥ 0,03 mg/kg/día), la concentración de colesterol en la bilis se multiplicó por 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año en perros que recibieron dosis de hasta 300 mg/kg/día no se observó aumento de la incidencia de colelitiasis ni otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la importancia de estos datos en seres humanos. No se puede descartar un riesgo litogénico asociado al uso terapéutico de la ezetimiba.
Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra, ni tampoco fue teratógena en ratas o conejos, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. Ezetimiba cruzó la barrera placentaria en ratas y conejas gestantes a las que se administraron dosis repetidas de 1000 mg/kg/día. La coadministración de ezetimiba y lovastatina causó efectos embrioletales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo
Celulosa microcristalina silicificada (celulosa microcristalina (E460) y sílice coloidal anhidra (E551))
Sílice coloidal anhidra (E551)
Estearato de magnesio (E572)
Povidona (E1201)
Croscarmelosa de sodio (E468)
Celulosa microcristalina (E460)
Manitol (E421)
Laurilsulfato de sodio (E514)
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución (E463)

Cubierta de la cápsula
Lipocomb 10 mg/10 mg cápsulas duras
Tapa y cuerpo: Óxido de hierro amarillo (E172), dióxido de titanio (E171), gelatina.

Lipocomb 20 mg/10 mg cápsulas duras
Tapa: Óxido de hierro rojo (E172), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), gelatina.
Cuerpo: Óxido de hierro amarillo (E172), dióxido de titanio (E171), gelatina.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases de 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 cápsulas duras en blíster (OPA/Al/PVC//Al).
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN

Egis Pharmaceuticals PLC

1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Hungría.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN

Lipocomb 10 mg/10 mg cápsulas duras: 79053
Lipocomb 20 mg/10 mg cápsulas duras: 79051

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: febrero 2015
Fecha de la última renovación: marzo 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2023

PRECIO AUTORIZADO
Lipocomb 10 mg/10 mg, 30 cápsulas duras, CN: 703615.9
PVP IVA 15,92 €
Lipocomb 20 mg/10 mg, 30 cápsulas duras: CN: 703598.5
PVP IVA 15,92 €

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN, DISPENSACIÓN Y REEMBOLSO
Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación normal.
Aportación reducida únicamente en hipercolesterolemia familiar heterocigota.