

# SINCOLEX<sup>®</sup> EZ

Rosuvastatina / Ezetimibe

Vía oral



FÓRMULAS	SINCOLEX <sup>®</sup> EZ 10/10 COMPRIMIDO	SINCOLEX <sup>®</sup> EZ 20/10 COMPRIMIDO
Rosuvastatina Calcica equivalente a Rosuvastatina base	10 mg	20 mg
Ezetimibe	10 mg	10 mg
Excipientes c.s.p	1 Comp.	1 Comp.

## DESCRIPCIÓN

**Sincorex<sup>®</sup> EZ** es una combinación de:

**Rosuvastatina:** un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, que se utiliza como hipolipemiante efectivo para el tratamiento de las dislipidemias. Como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina), la rosuvastatina inhibe la formación del colesterol endógeno con la consiguiente reducción de los depósitos intracelulares hepáticos de colesterol.

**Ezetimibe:** un inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol y fitosteroles.

## INDICACIONES

**SINCOLEX<sup>®</sup> EZ** está indicado como coadyuvante de la dieta, cuando la respuesta clínica a ésta y al ejercicio es insatisfactoria, en: Hipercolesterolemia (tipo IIa, con inclusión de hipercolesterolemia heterocigota familiar). Dislipidemia mixta (tipo IIb). También está indicada en hipercolesterolemia familiar homocigota, sola o como coadyuvante de la dieta o de otros tratamientos de reducción de lípidos.

## POSOLOGÍA

La dosis normal será 1 comprimido por día, no se requiere ajuste de las dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, pacientes con insuficiencia renal o ancianos. La dosis puede ser aumentada, exclusivamente en casos de hipercolesterolemia severa. La administración puede hacerse con alimentos o sin alimentos.

## CONTRAINDICACIONES

Está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco y en pacientes con enfermedad hepática activa. Todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa han estado asociados a anomalías bioquímicas de la función hepática. Se ha encontrado un aumento persistente de las transaminasas (3 veces por encima del valor normal en el 0.1 al 0.4% de los pacientes tratados con rosuvastatina, sin que exista una correlación entre la dosis del fármaco y la elevación de las enzimas hepáticas. En la mayor parte de los casos, estas elevaciones de las transaminasas son transitorias y se resuelven sin tener que discontinuar la medicación, o después de una breve interrupción de la misma. En muy raras ocasiones se ha descrito ictericia atribuible a la rosuvastatina y no se ha observado en ningún caso insuficiencia hepática o enfermedad hepática irreversible.

Se recomienda llevar a cabo una determinación de la función hepática antes y a las 12 semanas de iniciar un tratamiento con rosuvastatina, repitiendo estos análisis cada 6 meses. En general, cuando se producen, las elevaciones de las transaminasas tienen lugar en los 3 primeros meses, y en este caso los pacientes deben ser vigilados hasta que cese esta anomalía, reduciendo la dosis o discontinuar el tratamiento si se mantuvieran las elevaciones de las transaminasas > 3 veces por encima de su valor normal.

La rosuvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa ha ocasionado en algunas ocasiones no muy frecuente rhabdomiólisis e insuficiencia renal secundaria a una mioglobinuria. Se han comunicado casos de mialgia en pacientes tratados con rosuvastatina y elevaciones de la creatina kinasa (> 10 veces el valor normal en el 0.4% de los pacientes tratados con 40 mg/día de rosuvastatina. Los efectos sobre el músculo esquelético son dosis-dependientes, siendo mayores con las dosis de 40 mg/kg. Algunos factores que pueden predisponer a la aparición de mialgia, miopatía y rhabdomiólisis son la edad avanzada, el

hipotiroidismo y la insuficiencia renal. Además, el riesgo de miopatías aumenta cuando la rosuvastatina se administra concomitantemente con otros fármacos hipolipemiantes, en particular los fibratos y la niacina. En particular se debe evitar la administración concomitante de gemfibrozil y rosuvastatina. En cualquier paciente en el que se manifiesten síntomas sugerentes de una miopatía, o en el que se presenten condiciones favorables para que se produzca una rabdomiólisis (p.ej. sepsis, hipotensión, deshidratación, trauma, cirugía mayor, etc) se recomienda la suspensión temporal del tratamiento con rosuvastatina.

#### **EFFECTOS ADVERSOS**

**Los eventos adversos incluyen:** mialgia, constipación, astenia, dolor abdominal y náuseas. Otros eventos adversos reportados en los pacientes que reciben Rosuvastatina son: faringitis, cefalea, diarrea, dispepsia, náuseas, astenia, dolor lumbar, síntomas de resfriado, infección del tracto urinario, rinitis y sinusitis. Menos frecuentemente se observa miopatía. Al igual que con otros inhibidores de la HMG CoA reductasa, la incidencia de reacciones medicamentosas adversas tiende a aumentar con dosis mayores.

**Efectos endocrinos:** Estudios clínicos han demostrado que la Rosuvastatina sola no reduce la concentración plasmática basal de cortisol o altera la reserva adrenal, las estatinas interfieren con la síntesis del colesterol y teóricamente podrían alterar la producción de las hormonas esteroideas gónadales y adrenales.

**Efectos músculo esqueléticos:** La miopatía (dolor muscular, fragilidad o debilidad y elevación de los niveles séricos de creatinina cinasa (creatin cinasa) 10 veces por encima del límite superior normal) ha sido reportada ocasionalmente (hasta 0,1%) con la Rosuvastatina. La rabdomiólisis (dolor muscular, debilidad, acompañada de una marcada elevación de los niveles séricos de creatinina cinasa 10 veces por encima del límite superior normal e incremento de la concentraciones séricas de creatinina, acompañada usualmente de orina café y mioglobinuria) con o sin falla renal aguda secundaria a la mioglobinuria ha sido reportada raramente con la terapia de estatinas incluyendo la Rosuvastatina. La rabdomiólisis ocurre más frecuentemente en pacientes que reciben 40 mg de Rosuvastatina que con dosis más bajas. El riesgo de miopatía puede incrementarse en pacientes con factores predisponentes como la edad avanzada (>65 años, particularmente en mujeres), hipotiroidismo, dosis elevadas de Rosuvastatina por encima de las recomendadas (5-40 mg/día), pacientes con mayor riesgo de exposición como los asiáticos o pacientes con lesión renal. El riesgo también puede incrementarse con uso concomitante de ciertos fármacos como ciclosporina, niacina, fibratos, antibióticos macrólidos como la eritromicina, ciertos azoles antimicóticos y alcohol. El uso de Rosuvastatina con fibratos o niacina debe ser cuidadosamente evaluado por el riesgo potencial de esta combinación, igualmente la terapia con gemfibrozil debe por lo general ser evitada.

La adición de Ezetimibe no representó reacciones de los efectos adversos del compuesto.

#### **INTERACCIONES**

La coadministración de Rosuvastatina con warfarina puede ocasionar un aumento del INR, en comparación con warfarina sola. En pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K se recomienda el monitoreo del INR, tanto al inicio como al término de la terapia o después de un ajuste de la dosis. La ciclosporina aumenta considerablemente la concentración plasmática de la Rosuvastatina (7 veces más que el valor observado en voluntarios sanos). Los secuestrantes de ácidos biliares pueden presentar interacción farmacodinámica potencial al incrementar el efecto sobre el colesterol total y el LDL. El gemfibrozil aumenta el riesgo de efectos adversos sobre el músculo esquelético como un incremento de la creatinina cinasa, de la mioglobinuria o rabdomiólisis. Adicionalmente, aumenta la concentración plasmática máxima y el AUC<sub>0-t</sub> de la Rosuvastatina, por lo que se aconseja evitar el uso concomitante de estos productos. El gemfibrozil, el fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes de niacina (ácido nicotínico) incrementan el riesgo de presentar miopatía al utilizarse concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluso pueden provocar miopatía cuando se administran solos. Los antiácidos (hidróxido de aluminio y de magnesio) administrados simultáneamente producen una disminución de aproximadamente 50% en la concentración plasmática de Rosuvastatina. Este efecto se reduce cuando el antiácido se administra 2 horas después del hipolipemiante. No se ha investigado la importancia clínica de esta interacción. Los anticonceptivos orales y la terapia de reemplazo hormonal presentan incrementos de las concentraciones plasmáticas (evaluados en AUC) de etinil estradiol (26%) y norgestrel (34%), esto se debe tener en cuenta al determinar las dosis de los anticonceptivos orales. No se dispone de información farmacocinética respecto a las terapias de reemplazo hormonal pero no debe descartarse un efecto similar.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, **SINCOLEX® EZ** debe usarse con precaución en pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol y/o tienen un historial de enfermedad hepática.

-Se recomienda realizar los exámenes de la función hepática antes de iniciar el tratamiento, y tres meses después de iniciado.

-Si el nivel de transaminasas sube por encima de tres veces el límite normal superior debe reducirse la dosis y, en caso necesario, discontinuar el tratamiento. Al igual que con otros inhibidores de la HMG.CoA reductasa, se ha informado de efectos sobre el músculo-esquelético, por ejemplo mialgias y miopatías. Los pacientes deben informar de inmediato al médico si aparecen dolores musculares sin explicación aparente, o debilidad muscular, especialmente si se acompañan de malestar o fiebre, en cuyo caso deben medirse los niveles de creatinquinasa (CK) en dichos pacientes. Si los niveles de CK están marcadamente elevados (>10xULN) o, cuando por razones clínicas se diagnostica o se sospecha una miopatía, debe discontinuarse el tratamiento con Rosuvastatina. En el pequeño grupo de pacientes tratados con Rosuvastatina y simultáneamente con otro tratamiento no se apreciaron efectos músculo-esqueléticos. Se ha observado un aumento en la incidencia de miositis y miopatías en pacientes que reciben simultáneamente otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibríco con inclusión del gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, fungicidas heterocíclicos nitrogenados de cinco puntas, inhibidores de proteasa y antibióticos macrólidos. La Rosuvastatina no debe usarse en pacientes que presentan condiciones serias sugerentes de miopatía o de predisposición a un desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rhabdomiólisis, (por ejemplo sepsis, hipotensión, cirugía mayor, trauma, alteraciones metabólicas, endocrinas y de electrolitos severas, o convulsiones no-controladas. Rosuvastatina al igual que otros inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, debe prescribirse con precaución en pacientes con factores pre-disponentes a rhabdomiólisis, tales como: Insuficiencia renal. Hipotiroidismo. Antecedentes personales o de historia familiar de desórdenes musculares hereditarios. Historia previa de toxicidad muscular con otro inhibidor de la reductasa HMG-CoA o fibratos. Abuso de alcohol Edad >70 años. Situaciones en las cuales puede suceder un aumento en los niveles plasmáticos. Ha sido observada proteinuria, detectada por el test mediante 'tira reactiva' ("dipstick"), mayoritariamente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de Rosuvastatina, en particular con dosis de 40 mg, generalmente transitoria, sin pronosticar enfermedad renal aguda o progresiva. La evaluación rutinaria de la función renal debe ser considerada en pacientes tratados con dosis de 40 mg.

-Uso durante el embarazo y período de lactancia. No debe usarse **SINCOLEX® EZ** durante el embarazo, ni hasta que se haya podido establecer la seguridad de uso. Las mujeres con potencial de embarazo deben tomar las medidas anticonceptivas apropiadas. En atención a que el colesterol y otros productos relacionados con la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial por inhibición de la HMG-CoA reductasa supera al beneficio del tratamiento durante el embarazo. Los datos obtenidos en estudios preclínicos no evidencian un riesgo especial, basado en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En estudios pre- y post-natales en ratas, se evidenció la existencia de toxicidad reproductiva por disminución del tamaño y peso de las crías, y disminución de la sobrevivencia de las ratas jóvenes. Los efectos se observaron a dosis maternas tóxicas, por exposiciones sistémicas, varias veces mayor que el nivel de una exposición terapéutica.

#### **MEDIDAS ADOPTADAS EN CASO DE INTOXICACIÓN**

En caso de intoxicación acudir al centro médico más cercano. Los síntomas de sobredosis corresponden a una intensificación de los efectos adversos descritos, tales como: náuseas, dolor de estómago, mareos, calambres musculares. Debe recurrir a un centro asistencial para evaluar la gravedad de la intoxicación y tratarla adecuadamente, llevando el envase del medicamento que se ha tomado.

#### **PRESENTACIONES**

**SINCOLEX® EZ 10/10:** se presenta en caja conteniendo 30 comprimidos.

**SINCOLEX® EZ 20/10:** se presenta en caja conteniendo 30 comprimidos.

#### **CONSERVACIÓN**

Protéjase de la luz. Conservar a temperatura ambiente entre 15°C- 30°C. Protegido de la humedad.

#### **LEYENDA DE PROTECCIÓN**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños. Venta bajo receta médica.

**FABRICANTE**

Laboratorios de Aplicaciones Médicas, S.R.L. Santo Domingo, República Dominicana.

