Twicor 20®

FICHA TÉCNICA 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Twicor 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** *Twicor 20 mg/10 mg:* Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina de calcio) y 10 mg de ezetimiba. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película. *Twicor 20 mg/10 mg:* Comprimidos recubiertos con película de forma redonda, de color rosa, redondos, con un diámetro de 10,6 mm, lisos en ambas caras. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Hipercolesterolemia: Twicor 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 monocomponentes administrados de forma concomitante en el mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados. **4.2 Posología y forma de administración:** Posología: El paciente debe seguir una dieta baja en grasas adecuada y continuar con esta dieta durante el tratamiento con Twicor. Twicor puede administrarse dentro de un intervalo de dosis de 10/10 mg a 20/10 mg. La dosis recomendada es de un comprimido de la concentración dada al día. Se puede tomar con o sin alimentos. Twicor no es adecuado para el tratamiento inicial. El tratamiento de inicio solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis adecuadas, es posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas. El tratamiento debe individualizarse según los niveles deseados de lípidos, el objetivo recomendado del tratamiento y la respuesta del paciente. Se puede realizar un ajuste de la dosis después de 4 semanas cuando sea necesario. Twicor 10 mg/10 mg no es adecuado para el tratamiento de pacientes que requieran dosis de 20 mg de rosuvastatina. Twicor debe tomarse ≥2 horas antes o ≥4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares. *Población pediátrica:* No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Twicor en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer una recomendación posológica. *Uso en pacientes de edad avanzada:* En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis inicial de 5 mg de rosuvastatina (ver sección 4.4). La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. El tratamiento de inicio solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis apropiadas, es posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas. *Dosis en pacientes con insuficiencia renal:* No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento solo debe hacerse con los monocomponentes y, después de ajustar las dosis adecuadas, se puede cambiar a la combinación a dosis fija con la concentración adecuada. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de rosuvastatina está contraindicado para cualquier dosis (ver las secciones 4.3 y 5.2). *Dosis en pacientes con insuficiencia hepática:* No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con Twicor en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh >9) (ver secciones 4.4 y 5.2.). Rosuvastatina/ezetimiba está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3). *Raza:* Se ha observado una exposición sistémica aumentada a rosuvastatina en pacientes de origen asiático (ver las secciones 4.4 y 5.2). En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. El tratamiento de inicio solo debe hacerse con los monocomponentes y, después de ajustar las dosis adecuadas, se puede cambiar a la combinación a dosis fija con la concentración adecuada. *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. *Dosis en pacientes con factores de predisposición a la miopatía:* En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg (ver sección 4.4). La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. El tratamiento de inicio solo debe hacerse con los monocomponentes y, después de ajustar las dosis adecuadas, se puede cambiar a la combinación a dosis fija con la concentración adecuada. *Terapia concomitante:* La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) es mayor cuando Twicor 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, incluidas combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y/o tipranavir; ver las secciones 4.4 y 4.5). Siempre que sea posible, deben considerarse medicaciones alternativas, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con rosuvastatina/ezetimiba. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Twicor, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante, así como los ajustes posológicos de rosuvastatina (ver sección 4.5). Forma de administración: Vía oral. Twicor debe tomarse una vez al día a la misma hora del día, con o sin alimentos. El comprimido debe tragarse entero con un poco de 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) (ver sección 4.4). • Durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados (ver sección 4.6). • En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver sección 5.2). • En pacientes con miopatía (ver sección 4.4). • En pacientes en tratamiento concomitante con ciclosporina (ver sección 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** 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. En la experiencia post-comercialización con ezetimiba, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. 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 el nivel de la creatinina fosfoquinasa, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ezetimiba, cualquier estatina y cualquier otro medicamento que el paciente esté tomando de forma concomitante y que se asocie con un aumento del riesgo de rabdomiólisis. Debe advertirse a todos los pacientes que empiecen el tratamiento que comuniquen cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad a la presión o debilidad muscular (ver sección 4.8). Efectos hepáticos: 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]). Se recomienda la realización de pruebas hepáticas 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. En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, debe tratarse la enfermedad subyacente antes de iniciar el tratamiento con Twicor. Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda Twicor en estos pacientes (ver sección 5.2). Enfermedad hepática y alcohol: Twicor debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática. 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, siendo 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). Medida de la Creatina kinasa: No deben medirse los niveles de creatina kinasa (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 (>5xLSN) se debe realizar de nuevo la prueba al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si la nueva prueba confirma los valores iniciales de CK >5xLSN, no se debe iniciar el tratamiento. *Antes de iniciar el tratamiento:* Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Twicor debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a miopatía/rabdomiólisis. Estos factores incluyen: • Insuficiencia renal • Hipotiroidismo • Antecedentes personales o familiares de alteraciones musculares hereditarias • Antecedentes de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o 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 estos pacientes debe considerarse el riesgo del tratamiento con relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda un seguimiento clínico. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5xLSN) no se debe 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 (>5xLSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son <5xLSN), 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 estatina, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina kinasa 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 Twicor y gemfibrozilo. Debe sopesarse cuidadosamente el beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Twicor con fibratos frente a los riesgos potenciales de estas combinaciones. No debe emplearse Twicor 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 graves metabólicos, endocrinos o electrolíticos; o convulsiones no controladas). Ácido fusídico: Twicor 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 (ver sección 4.5). Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de Twicor y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica. Inhibidores de la proteasa: Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso Twicor 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/ezetimiba 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 (ver las secciones 4.2 y 4.5). Fibratos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba administrada con fibratos. Si se sospecha de colelitiasis en un paciente que recibe Twicor y fenofibrato, se indican las exploraciones complementarias de la vesícula biliar y debe suspenderse esta terapia (ver secciones 4.5 y 4.8). Anticoagulantes: Si se añade Twicor a la warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, debe controlarse cuidadosamente el índice internacional normalizado (INR) (ver sección 4.5). Ciclosporina: Ver secciones 4.3 y 4.5. Raza: Los estudios farmacocinéticos con rosuvastatina muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos (ver las secciones 4.2 y 5.2). 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>30 kg/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. Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Twicor en niños menores de 18 años, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad. **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. Twicor está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (ver sección 4.3). En un estudio, la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba a ocho pacientes sometidos a un trasplante renal con aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min y en tratamiento estable con ciclosporina, produjo un aumento de 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) del AUC media para ezetimiba total en comparación con una población control sana, de otro estudio (n=17) que estaba recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio diferente, se encontró en un paciente con trasplante renal y alteración renal grave que recibía ciclosporina y otros medicamentos, una exposición a ezetimiba total 12 veces superior a la encontrada en sujetos control que estaban recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio cruzado de 2 periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días y una dosis única de 100 mg de ciclosporina el día 7, resultó en un aumento medio del 15% en el AUC de ciclosporina (intervalo del 10% de descenso al 51% de aumento), en comparación con los resultados obtenidos tras la administración de una dosis de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la administración conjunta de ezetimiba y ciclosporina sobre la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal. Combinaciones no recomendadas *Inhibidores de la proteasa:* Aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina (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 Cmax. 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 la terapia inicial. La iniciación del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, solo debe realizarse con los monocomponentes y tras fijar las dosis adecuadas es posible el cambio a la combinación de dosis fijas de la dosis 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 Twicor 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 Cmax y el AUC de la rosuvastatina (ver sección 4.4). La administración concomitante con gemfibrozilo aumentó modestamente las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,7 veces). De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa entre rosuvastatina y fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. La administración concomitante con fenofibrato aumentó modestamente las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,5 veces). Fenofibrato y otros fibratos aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. En pacientes que están recibiendo fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben conocer el posible riesgo de colelitiasis y enfermedad de la vesícula biliar (ver secciones 4.4 y 4.8). 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 (ver sección 4.8). 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 (ver sección 5.3). No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba. *Ácido fusídico:* El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico. Ver también 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 simultánea de antiácidos redujo la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta reducción de la tasa de absorción no se consideró clínicamente relevante. *Eritromicina:* El uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC0-t y una disminución del 30% de la Cmax de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina. *Enzimas del citocromo P450:* Los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4). En los estudios preclínicos se ha demostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del sistema del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre ezetimiba y fármacos metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 del citocromo P450 o por la N-acetiltransferasa. *Antagonistas de la vitamina K:* Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR. La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio en doce varones adultos sanos. Sin embargo, se han recibido notificaciones después de la comercialización de aumento del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaron ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si se añade Twicor a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico, o a fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente (ver sección 4.4). *Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS):* La administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada. En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel). *Colestiramina:* La administración simultánea de colestiramina redujo el valor medio del área bajo la curva (AUC) de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) aproximadamente un 55%. Es posible que el incremento en la reducción del colesterol-lipoproteína de baja densidad (C-LDL) que se produciría al añadir ezetimiba a colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción (ver sección 4.2). *Estatinas:* No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes cuando ezetimiba se administró junto con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina. *Otros medicamentos:* De acuerdo a los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes entre rosuvastatina y digoxina. En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipizida, tolbutamida o midazolam en su administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de ezetimiba cuando se administraron concomitantemente. **Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también tabla debajo):** Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis. Empezar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces). **Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; en orden decreciente de magnitud) en los ensayos clínicos publicados**

Posología del medicamento con el que interacciona	**Posología de la rosuvastatina**	**Variación del AUC de rosuvastatina***
Ciclosporina 75 mg a 200 mg, 2 vez al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 veces
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces
Simeprevir 150 mg 1 vez al día, 7 días	10 mg, dosis única	↑ 2,8 veces
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 vez al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2,1 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
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 2,3 veces
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	5 mg, una vez al día, 7 días	↑ 2,2 veces

Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces
Gemfibrozilo 600 mg 2 vez al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,6 veces
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 vez al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces
Dronedarona 400 mg 2 vez al día	No disponible	↑ 1,4 veces
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	↔
Silimarina 140 mg 3 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↔
Fenofibrato 67 mg 3 vez al día, 7 días	10 mg, 7 días	↔
Rifampicina 450 mg 1 vez al día, 7 días	20 mg, dosis única	↔
Ketoconazol 200 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↔
Fluconazol 200 mg 1 vez al día, 11 días	80 mg, dosis única	↔
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↓ 20%
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	↓ 47%
Regorafenib 160 mg, OD (una vez al día), 14 días	5 mg dosis única	↑ 3,8 veces

*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia. El aumento se indica como "↑", sin cambios como "↔", disminución como "↓". **Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** Twicor 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 Twicor, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente. *Ezetimiba:* No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo. Los estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia no han demostrado efectos lesivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento 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 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 (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 rosuvastatina y/o 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 ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg de ezetimiba al día en monoterapia a 2.396 pacientes, con una estatina a 11.308 pacientes o con fenofibrato a 185 pacientes. Las reacciones adversas fueron por lo general leves y pasajeras. La incidencia global de reacciones adversas fue similar entre ezetimiba y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre ezetimiba y placebo. 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. Son reacciones adversas conocidas de los principios activos. 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); Raros (≥1/10.000 a <1/1.000); Muy raros (<1/10.000); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación órgano sistema	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raros**	**Muy raros**	**Frecuencia no conocida**
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			Trombocitopenia[2]		Trombocitopenia[5]
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema[2]		Hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxis y angioedema)[5]
Trastornos endocrinos	Diabetes mellitus[1,2]				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito[3]			
Trastornos psiquiátricos					Depresión [2,5]
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea[2,4], mareos[2]	Parestesia[4]		Polineuropatía[2], pérdida de memoria[2]	Neuropatía periférica[2]; alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas)[2] mareo[5]; parestesia[5]
Trastornos vasculares		Sofocos[3]; hipertensión[3]			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos[3]			Tos[2], disnea[2,5]
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento[2], náusea[2], dolor abdominal[2,3] diarrea[3], flatulencia[3]	Dispepsia[3]; reflujo gastroesofágico[3]; naúsea[3] sequedad de boca[4]; gastritis	Pancreatitis[2]		Diarrea[2] pancreatitis[5]; estreñimiento[5]
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las transaminasas hepáticas[2]	Icteria[2], hepatitis[2]	Hepatitis[5], colelitiasis[5], colecistitis[5]

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito[2,4], exantema[2,4], urticaria[2,4]			Síndrome de Stevens-Johnson[2], eritema multiforme[5]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia[2,4]	Artralgia[3]; espasmos musculares [3]; dolor en el cuello[3]; dolor de espalda[4]; debilidad muscular[4]; dolor en las extremidades[4]	Miopatía (incluida miositis)[2], rabdomiólisis[2], síndrome similar a lupus, rotura muscular	Artralgia[2]	Miopatía necrotizante inmunomediada[2], alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura[2], artralgia[5], mialgia[5]; miopatía/ rabdomiolisis[5] (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[4]; edema periferico[4]			Edema[2], astenia[5]
Exploraciones complementarias	Aumento de la ALT y/o AST [4]	Aumento de la ALT y/o AST [3]; aumento de la CPK en sangre[3]; aumento de la gamma-glutamiltransferasa[3]; análisis de función hepática anormal[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 rosuvastatina. [2]Perfil de reacciones adversas para la rosuvastatina basado en los datos de los estudios clínicos y una amplia experiencia posterior a la comercialización. [3]La ezetimiba en monoterapia. Se observaron reacciones adversas en los pacientes tratados con ezetimiba (N=2.396) y una mayor incidencia que en los tratados con el placebo (N=1.159). [4]La ezetimiba coadministrada con una estatina. Se observaron reacciones adversas en los pacientes que recibieron ezetimiba coadministrada con una estatina (N=11.308) y una mayor incidencia que con la estatina administrada como monoterapia (N=9.361). [5]Reacciones adversas adicionales de ezetimiba notificadas en la experiencia posterior a la comercialización. Dado que estas experiencias adversas se han identificado a partir de informes espontáneos, se desconocen sus verdaderas frecuencias y no es posible estimarlas. 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. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en <1% de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un menor incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento. Hasta la fecha, en el análisis de los datos de los ensayos clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización no se ha identificado una asociación causal entre la proteinuria y la nefropatía aguda o progresiva. Se ha observado hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja. *Efectos sobre el músculo esquelético:* Se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (>5xLSN), 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 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 (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. *Valores de laboratorio:* En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST ≥3xLSN, consecutivas) fue similar con ezetimiba (0,5%) y con placebo (0,3%). En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia en los pacientes tratados con ezetimiba junto con una estatina fue del 1,3% y del 0,4% en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no se asociaron a colestasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo (ver sección 4.4.). En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK >10xLSN en 4 de 1.674 (0,2%) pacientes a los que se les administró ezetimiba sola frente a 1 de 786 (0,1%) pacientes a los que se les administró placebo y de 1 de 917 (0,1%) pacientes a los que se les administró ezetimiba y una estatina frente a 4 de 929 (0,4%) pacientes a los que se les administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociado a ezetimiba en comparación con el grupo control correspondiente (placebo o estatina sola) (ver sección 4.4). Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Twicor en niños menores de 18 años de edad no se ha establecido (ver sección 5.1). *Rosuvastatina:* En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatina kinasa >10xLSN y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos. *Ezetimiba:* 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 (≥3xLSN, 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 (≥10xLSN). 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 (≥ 3xLSN, 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 (≥10xLSN). No se notificaron casos de miopatía. Estos estudios no eran adecuados para la comparación de reacciones adversas raras. Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar las 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. **4.9 Sobredosis:** No hay datos publicados sobre sobredosis con 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 14 días, o 40 mg/día de ezetimiba a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante 56 días, fue generalmente bien tolerada. En animales, no se observó toxicidad tras administrar dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de ezetimiba en ratas y ratones y dosis de 3.000 mg/kg en perros. 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. 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. **5.PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** Consultar ficha técnica completa en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA, a través del siguiente link https://www.aemps.gob.es/ **6.DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** *Rosuvastatina - Núcleo.* Almidón pregelatinizado (maíz). Celulosa microcristalina (E-460). Meglumina. Fosfato de hidrógeno dihidrato de calcio (E-341.) Crospovidona (E-1202). Sílice coloidal anhidra (E-551). Estearil fumarato de sodio. *Ezetimiba - Núcleo* Manitol (E-421). Butilhidroxianisol (E-320). Laurilsulfato sódico (E-487). Croscarmelosa sódica (E-468). Povidona (K - 30) (E-1201). Óxido de hierro rojo (E-172). Estearato de magnesio (E-470 b). Estearil fumarato de sodio. *Recubrimiento.* Hipromelosa (E-464). Dióxido de titanio (E-171). Macrogol 4000. Óxido de hierro rojo (E-172). **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Periodo de validez:** 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación**: Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Twicor 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película Envases blísteres de OPA/Al/ PVC-Al. Envases de 10, 30, 60, 90 comprimidos recubiertos con película. 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 COMERCIALIZACIÓN** Mylan Ire Healthcare Limited Unit 35/36 Grange Parade. Baldoyle Industrial 13 Dublín Irlanda. **8.NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** 83660. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Marzo 2019. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**: Agosto 2019. **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y REMBOLSO:** Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida únicamente para los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota. **12. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO:** Twicor 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos CN: 724267.3 PVP IVA: 43,90 euros. **CONSULTAR LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR TWICOR20COM02**