

1. Nombre del medicamento. Zenon 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. Zenon 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. Zenon 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. **2. Composición cualitativa y cuantitativa.** Zenon 10 mg/10 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 10 mg de ezetimiba. Zenon 20 mg/10 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 10 mg de ezetimiba. Zenon 40 mg/10 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 10 mg de ezetimiba. Excipientes con efecto conocido: Zenon 10 mg/10 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 222.0 mg de lactosa monohidrato y un máximo de 2.4 mg de sodio. Zenon 20 mg/10 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 283.0 mg de lactosa monohidrato y un máximo de 2.7 mg de sodio.Zenon 40 mg/10 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 405.0 mg de lactosa monohidrato y un máximo de 3.3 mg de sodio.Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. Forma farmacéutica.** Comprimido recubierto con película. Zenon 10 mg/10 mg: comprimidos recubiertos con película de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos, con un diámetro de aproximadamente 9.1 mm. Zenon 20 mg/10 mg: comprimidos recubiertos con película, de color amarillo o amarillo claro, redondos, biconvexos, con un diámetro de aproximadamente 9.9 mm. Zenon 40 mg/10 mg: comprimidos recubiertos con película, rosados, redondos, biconvexos, con un diámetro de aproximadamente 11.1 mm **4. Datos clínicos. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** **Hipercolesteremia primaria/Hipercolesterolemia familiar homocigótica (FHh).** Zenon está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o hipercolesterolemia familiar homocigótica, como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con rosuvastatina y ezetimiba administrados simultáneamente en el mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como productos separados. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. El paciente debe mantener una dieta baja en grasas adecuada y debe seguir en esta dieta durante el tratamiento con Zenon. Zenon 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 adecuadas, es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada. El paciente debe usar la dosis correspondiente a su tratamiento previo. La dosis recomendada es de un comprimido de Zenon al día. **Administración conjunta con secuestrantes de ácidos biliares.** La administración de Zenon debe producirse ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares (ver sección 4.5). **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zenon en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. **Pacientes de edad avanzada.** 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 adecuadas es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada. **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 Zenon 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). Zenon está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3). **Insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La dosis de 40 mg/10 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada. El uso de Zenon en pacientes con insuficiencia renal grave está contraindicado para todas las dosis (ver secciones 4.3 y 5.2). **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. Zenon 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película está contraindicado en alguno de estos pacientes (ver sección 4.3). **Tratamiento concomitante.** La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) es mayor cuando Zenon se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de ; rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, incluyendo combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y/o tipranavir; ver secciones 4.4 y 4.5). Siempre que sea posible, deben considerarse medicaciones alternativas, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con Zenon. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Zenon, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de rosuvastatina (ver sección 4.5). **Forma de administración.** Vía oral. Zenon debe tomarse una vez al día a la misma hora del día, con o sin alimentos. El comprimido debe tragarse entero con un trago de agua. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Embarazo, lactancia y mujeres en edad

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.

Posología del medicamento con el que interactuación	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Ciclosporina 75 mg BID a 200 mg BID, 6 mes	10 mg OD, 10 días	7,1-veces †
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 días	10 mg, dosis única	3,1-veces †
Regorafenib 160 mg, OD, 14 días	5 mg dosis única	3,8-veces †
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, >7 días	20 mg OD, 7 días	2,1-veces †
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, dosis única	2,7-veces †
Onitasvir 25 mg/paritapevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasbavir 400 mg BID, 14 días	5 mg, dosis única	2,6-veces †
Glazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg OD, 11 días	10 mg, dosis única	2,3-veces †
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	5 mg OD, 7 días	1,2-veces †
Clopidogrel dosis inicial de 300 mg, seguida de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	2-veces †
Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	80 mg, dosis única	1,9-veces †
Eltrombopag 75 mg OD, 5 días	10 mg, dosis única	1,6-veces †
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 días	10 mg OD, 7 días	1,5-veces †
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 días	10 mg, dosis única	1,4-veces †
Dronedonara 400 mg BID	No disponible	1,4-veces †
Itraconazole 200 mg OD, 5 días	10 mg, dosis única	1,1,4-veces †
Ezetimiba 10 mg OD, 14 días	10 mg, OD, 14 días	1,1,2-veces †
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 días	10 mg, dosis única	↔
Alleglitazar 0.3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	↔
Silimarina 140 mg TID, 5 días	10 mg, dosis única	↔
Fenofibrato 67 mg TID, 7 días	10 mg, 7 días	↔
Rifampicina 450 mg OD, 7 días	20 mg, dosis única	↔
Ketoconazol 200 mg BID, 7 días	80 mg, dosis única	↔
Fluconazol 200 mg OD, 11 días	80 mg, dosis única	↔
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	80 mg, dosis única	20% †
Baicalmá 50 mg TID, 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 diferencia 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.

OD = 1 vez al día; BID = 2 veces al día; TID = 3 veces al día; QID = 4 veces al día

Clasificación de órganos del sistema MeDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	rara	trombocitopenia ¹
	no conocida	trombocitopenia ²
Trastornos del sistema inmunológico	rara	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema ¹
	no conocida	hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxia y angioedema) ¹
Trastornos endocrinos	frecuente	diabetes mellitus ^{1, 2}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	poco frecuente	Disminución del apetito ³
Trastornos psiquiátricos	no conocida	depresión ^{1, 3}
	frecuente	cefalea ^{4, 5} , mareos ²
Trastornos del sistema nervioso	poco frecuente	parestesia ¹
	muy rara	polineuropatía ¹ , pérdida de memoria ²
Trastornos vasculares	no conocida	neuropatía periférica ¹ , alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas ²), mareos ² , parestesia ¹
	poco frecuente	sofocos ¹ , hipertensión ³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	poco frecuente	tos ³
	no conocida	tos ² , disnea ^{3,4}
Trastornos gastrointestinales	frecuente	estreñimiento ¹ , náuseas ¹ , dolor abdominal ^{1,2} , diarrea ¹ , flatulencia ¹
	poco frecuente	disepepsia ¹ , reflujo gastroesofágico ¹ , náuseas ¹ , sequedad de boca ¹ , gastritis ¹
Trastornos hepatobiliares	rara	pancreatitis ²
	no conocida	diarrea ¹ , pancreatitis ¹ , estreñimiento ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	rara	aumento de las transaminasas hepáticas ²
	muy rara	ictericia ¹ , hepatitis ²
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	no conocida	hepatitis ¹ , colestiasis ¹ , colelitiasis ¹
	poco frecuente	prurito ^{1, 4} , exantema ^{1, 4} , urticaria ^{1,4}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	no conocida	Síndrome de Stevens Johnson ¹ , eritema multiforme ¹
	frecuente	mialgia ^{1, 4}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	poco frecuente	artralgia ¹ ; espasmos musculares ¹ ; dolor en el cuello ¹ ; dolor de espalda ¹ ; debilidad muscular ¹ ; dolor en las extremidades ¹
	rara	Miopatía (incluida miostitis ¹ , rabdomiólisis ¹ , síndrome similar al lupus, rotura muscular
Trastornos renales y urinarios	muy rara	hematuria ²
	no conocida	miopatía necrotizante inmunomediada ¹ , alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura ¹ ; mialgia ¹ ; miopatía/ rabdomiólisis ¹ (ver sección 4.4)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	frecuente	niveles aumentados de ALT y/o AST ⁴
Exploraciones complementarias	poco frecuente	niveles aumentados de ALT y/o AST ³ ; aumento de la CPK en sangre ³ ; aumento de la gamma-glutamilt transferasas ³ ; pruebas de función hepática anormales ³
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	frecuente	astenia ¹ , fatiga ³
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	poco frecuente	dolor en el pecho ¹ , dolor ¹ , astenia ¹ , edema periférico ¹
	no conocida	edema ¹ , astenia ¹

¹La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas ≥ 5,6 mmol/L, IMC ≥30 kg/m², triglicéridos elevados, historia de hipensión) – para la rosuvastatina. ² Perfil de reacciones adversas para la rosuvastatina basado en los datos de los estudios clínicos y una amplia experiencia post-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). ⁴La 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). ¹ Reacciones adversas adicionales de ezetimiba notificadas en la experiencia post-comercialización (con o sin estatinas). Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dependiente de la dosis.

4.2 Posología y forma de administración. Posología. El paciente debe mantener una dieta baja en grasas adecuada y debe seguir en esta dieta durante el tratamiento con Zenon. Zenon 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 adecuadas, es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada. El paciente debe usar la dosis correspondiente a su tratamiento previo. La dosis recomendada es de un comprimido de Zenon al día. **Administración conjunta con secuestrantes de ácidos biliares.** La administración de Zenon debe producirse ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares (ver sección 4.5). **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zenon en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. **Pacientes de edad avanzada.** 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 adecuadas es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada. **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 Zenon 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 4.3 y 5.2). Zenon está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3). **Insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La dosis de 40 mg/10 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada. El uso de Zenon en pacientes con insuficiencia renal grave está contraindicado para todas las dosis (ver secciones 4.3 y 5.2). **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. Zenon 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película está contraindicado en estos pacientes (ver secciones 4.3 y 5.2). **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 Zenon. *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. Zenon 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película está contraindicado en estos pacientes (ver secciones 4.3 y 5.2). **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 Zenon. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Zenon, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de rosuvastatina (ver sección 4.5). **Forma de administración.** Vía oral. Zenon debe tomarse una vez al día a la misma hora del día, con o sin alimentos. El comprimido debe tragarse entero con un trago de agua. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados (ver sección 4.6). Enfermedad hepática activa o 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). En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver sección 4.4). En pacientes con miopatía (ver sección 4.4). En pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina (ver sección 4.5). La dosis de 40 mg/10 mg está contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiólisis. Dichos factores incluyen: Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min). Hipotiroidismo. Historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias. Historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato. Abuso de alcohol. Situaciones en las que pueden darse aumentos de los niveles plasmáticos de rosuvastatina. Pacientes de origen asiático. Uso concomitante de fibratos. (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2). **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. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis asociada a rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 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 (CPK), debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Zenon y cualquier otro medicamento que el paciente esté tomando de forma concomitante. Debe advertirse a todos los pacientes que inicien el tratamiento con Zenon del riesgo de miopatía y que comuniquen cuanto antes cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad muscular (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 (> 5x 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 > 5x LSN, no se deberá iniciar el tratamiento. *Antes de iniciar el tratamiento.* Debe describirse con precaución en 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 secciones 4.2, 4.5 y 5.2), uso concomitante con 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 (>5x LSN) 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 (>5x LSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son <= 5x LSN), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización del paciente. 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 (MNMIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNMIM 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 miostitis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibrico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg de rosuvastatina está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato (ver secciones 4.5 y 4.8). No debe emplearse Zenon 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 graves, endocrinos o electrofíticos o convulsiones no controladas) **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 antes y 3 meses después de iniciado el tratamiento. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas hepáticas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, debe tratarse la enfermedad subyacente antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina. Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda Zenon en estos pacientes (ver sección 5.2). **Enfermedad hepática y alcohol.** Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina 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). La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg. **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, IMC²≥30kg/m², 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. **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. **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 Zenon en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de rosuvastatina (ver las secciones 4.2 y 4.3). **Fibratos.** No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ezetimiba cuando se administra junto con fibratos (ver secciones 4.3 y 4.5). Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo Zenon y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse (ver secciones 4.5 y 4.8). **Anticoagulantes.** Si se añade Zenon a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el Cociente Internacional Normalizado (INR) debe vigilarse adecuadamente (ver sección 4.5). **Acido fúsidico.** Zenon no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fúsidico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fúsidico. En pacientes en los que el uso de ácido fúsidico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fúsidico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fúsidico 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 fúsidico. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fúsidico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de Zenon y ácido fúsidico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica. **Raza.** Los estudios farmacocinéticos con rosuvastatina muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2). **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zenon en niños menores de 18 años, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad. **Zenon contiene lactosa monohidrato y sodio.** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Combinaciones contraindicadas: Ciclosporina:** Zenon está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina debido a la rosuvastatina (ver sección 4.3). 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 Tabla 1). La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina. 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: Fibratos y otros medicamentos reductores del colesterol:** En los pacientes tratados con fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben tener presente el riesgo de colelitiasis y colelciostipatía (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 de colesterol 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. La administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó el 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, si 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. La dosis de 40 mg/10 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos (ver secciones 4.3 y 4.4). **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 Tabla 1). 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} de rosuvastatina. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla 1). **Inhibidores de proteínas transportadoras:** la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de flujo BCRP. La administración concomitante de rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla 1). **Acido fúsidico:** El riesgo de miopatías, incluida la rabdomiólisis, puede incrementarse debido a la administración concomitante de ácido fúsidico 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 fúsidico sistémico es necesario, debe interrumpirse el tratamiento con rosuvastatina durante el tiempo que dure el tratamiento con ácido fúsidico. Ver también la sección 4.4. Otras interacciones: **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 de 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 metabolizando medicamentosas. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre la ezetimiba y fármacos que, según se sabe, metabolizan los citocromos P450 IA2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o N-acetiltransferasas. **Antiácidos:** 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. 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. **Colestiramina:** La administración concomitante de colestiramina disminuyó el área bajo la curva (AUC) media de la ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucuronido) en aproximadamente un 55%. La reducción adicional de los niveles de colesterol-lipoproteína de baja densidad (C-LDL) que se consigue al añadir ezetimiba al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción (ver sección 4.2). **Anticoagulantes, Antagonistas de la vitamina K:** 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 Zenon se añade a la warfarina, a otro antico