



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-147803863-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-147803863-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita la aprobación de nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ROSUFEN DUO / ROSUVASTATINA -EZETIMIBA; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / ROSUVASTATINA 5 mg -EZETIMIBA 10 mg; COMPRIMIDOS / ROSUVASTATINA 10 mg -EZETIMIBA 10 mg; COMPRIMIDOS / ROSUVASTATINA 20 mg -EZETIMIBA 10 mg; aprobada por Certificado N° 59.276.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ROSUFEN DUO / ROSUVASTATINA -EZETIMIBA; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / ROSUVASTATINA 5 mg –EZETIMIBA 10 mg; COMPRIMIDOS / ROSUVASTATINA 10 mg –EZETIMIBA 10 mg; COMPRIMIDOS / ROSUVASTATINA 20 mg –EZETIMIBA 10 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-26581957-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-26582171-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 59.276, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos.

Cumplido, archívese.

EX-2023-147803863-APN-DGA#ANMAT

mb

ae

PROYECTO DE PROSPECTO

ROSUFEN® DUO
ROSUVASTATINA + EZETIMIBA
5 mg + 10 mg – 10 mg + 10 mg – 20 mg + 10 mg
Comprimidos – Vía oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido de Rosuvastatina 5 mg + Ezetimiba 10 mg, contiene:

Rosuvastatina cálcica	5,20 mg
<i>(Equivalente a Rosuvastatina</i>	<i>5,00 mg)</i>
Ezetimiba	10,00 mg
Lactosa	287,80 mg
Celulosa microcristalina	75,00 mg
Lauril sulfato de sodio	5,50 mg
Crospovidona	13,00 mg
Croscarmelosa sódica	15,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,50 mg
Estearato de magnesio	5,00 mg

Cada comprimido de Rosuvastatina 10 mg + Ezetimiba 10 mg, contiene:

Rosuvastatina cálcica	10,40 mg
<i>(Equivalente a Rosuvastatina</i>	<i>10,00 mg)</i>
Ezetimiba	10,00 mg
Lactosa	282,35 mg
Celulosa microcristalina	75,00 mg
Lauril sulfato de sodio	5,50 mg
Crospovidona	13,00 mg
Croscarmelosa sódica	15,00 mg
Óxido de hierro amarillo (CI: 77492)	0,25 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,50 mg
Estearato de magnesio	5,00 mg

Cada comprimido de Rosuvastatina 20 mg + Ezetimiba 10 mg, contiene:

Rosuvastatina cálcica	20,80 mg
<i>(Equivalente a Rosuvastatina</i>	<i>20,00 mg)</i>
Ezetimiba	10,00 mg

ROSU + EZE_PROSP_DB_V01_AEMPS_ABR 2023_ARG

Lactosa	272,10 mg
Celulosa microcristalina	75,00 mg
Lauril sulfato de sodio	5,50 mg
Crospovidona	13,00 mg
Croscarmelosa sódica	15,00 mg
Óxido de hierro rojo (CI: 77491)	0,10 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,50 mg
Estearato de magnesio	5,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Modificadores de los lípidos. Inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa en combinación con otros fármacos modificadores de los lípidos.

Clasificación ATC: C10BA06

INDICACIONES

Hipercolesterolemia primaria

Rosuvastatina/ezetimiba está indicado para terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con rosuvastatina y ezetimiba administrados de forma concomitante, en el mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados, como adyuvante de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria.

Prevención de acontecimientos cardiovasculares

Rosuvastatina/ezetimiba está indicado como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con rosuvastatina y ezetimiba administrados de forma concomitante, en el mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados, para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

de los niveles de colesterol.

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

Ezetimiba es una nueva clase de compuestos hipolipemiantes que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados. Ezetimiba es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que le diferencia de otras familias de agentes hipocolesterolemiantes (por ejemplo, estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fítico y estanoles de origen vegetal). La diana molecular de ezetimiba es el transportador de esteroles, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroides.

Ezetimiba se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, reduciendo el paso de colesterol desde el intestino al hígado; las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado y estos diferentes mecanismos juntos proporcionan una reducción complementaria del colesterol. En un ensayo clínico de 2 semanas de duración en el que se incluyeron 18 pacientes con hipercolesterolemia, ezetimiba inhibió la absorción intestinal de colesterol en un 54 % en comparación con placebo.

Farmacodinamia

Rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C-noHDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA1. Rosuvastatina también disminuye los cocientes de C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

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

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimiba para inhibir la absorción del colesterol. Ezetimiba inhibió la absorción del colesterol marcado con C¹⁴ sin que se produjeran efectos sobre la absorción de los triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinil estradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la morbilidad y mortalidad cardiovasculares varían directamente con el nivel de C-total y de C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL. La administración de ezetimiba con una estatina es eficaz para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA.

Farmacocinética

Rosuvastatina + ezetimiba

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

Rosuvastatina

Absorción:

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

Distribución:

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

Biotransformación:

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

Eliminación:

Aproximadamente un 90% de rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina. Aproximadamente el 5% se excreta inalterado en la orina. La vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La vida media de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%).

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de rosuvastatina.

Linealidad:

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

Ezetimiba

Absorción:

Después de la administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y es conjugado intensamente a un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). Las concentraciones plasmáticas medias máximas ($C_{máx}$) se producen en el plazo de 1 a 2 horas en el caso de ezetimiba-glucurónido y de 4 a 12 horas en el de ezetimiba. La biodisponibilidad absoluta no puede determinarse ya que el compuesto es prácticamente insoluble en el medio acuoso adecuado para inyección.

La administración concomitante de alimentos (alimentos con alto contenido graso y sin grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimiba. Ezetimiba se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución:

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

Biotransformación:

Ezetimiba se metaboliza principalmente en el intestino delgado y el hígado mediante conjugación glucurónida (una reacción de fase II) con posterior excreción biliar. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco detectados en el plasma, los cuales constituyen aproximadamente

del 10 al 20% y del 80 al 90% del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimiba como ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma con evidencia de un importante reciclado enterohepático. La semivida de ezetimiba y ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Eliminación:

Tras la administración oral de ezetimiba marcado con C¹⁴ (20 mg) a humanos, ezetimiba total supuso aproximadamente un 93% de la radiactividad total en el plasma. Aproximadamente un 78% y un 11% de la radiactividad administrada se recuperaron en las heces y la orina, respectivamente, durante un periodo de recogida de 10 días. Después de 48 horas, no hubo niveles detectables de radiactividad en el plasma.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Rosuvastatina

Edad y género:

La edad y el género no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de rosuvastatina en adultos. Los datos de farmacocinética de rosuvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica fueron similares a los de los voluntarios adultos.

Raza:

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

Insuficiencia renal:

En un estudio llevado a cabo en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal leve a moderada no afectó a las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina ni de su metabolito N-desmetilado. Los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min) presentaron un incremento de las concentraciones plasmáticas tres veces mayor y un incremento de la concentración del metabolito N-desmetilado nueve veces mayor que el de los voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en el estado de equilibrio en pacientes

sometidos a hemodiálisis fueron aproximadamente un 50% más elevadas en comparación con voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática:

En un estudio llevado a cabo con pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática no existió evidencia de un aumento de la exposición a rosuvastatina, en pacientes con puntuación Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, dos pacientes con puntuaciones Child-Pugh de 8 y 9 presentaron un aumento de la exposición sistémica de casi dos veces la de los pacientes con valores más bajos de Child-Pugh. No existe experiencia con pacientes con puntuaciones Child-Pugh superiores a 9.

Polimorfismos genéticos:

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

Población pediátrica:

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

Ezetimiba

Edad y género:

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

según el sexo.

Insuficiencia renal:

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con nefropatía grave (ClCr medio ≤ 30 ml/min/1,73m²), el AUC medio de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces, en comparación con sujetos sanos. Este resultado no se considera clínicamente significativo. No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal. Un paciente de este estudio (postrasplante renal con medicación múltiple que incluía ciclosporina) tuvo una exposición 12 veces mayor a la ezetimiba total.

Insuficiencia hepática:

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

Población pediátrica:

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

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios en los que se administró ezetimiba junto a estatinas, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente aquellos que se asocian típicamente a las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento solo con estatinas. Esto se atribuye a interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el tratamiento concomitante. No se produjeron tales interacciones en los estudios clínicos.

Se produjeron miopatías en ratas sólo después de la exposición a dosis que

fueron varias veces superiores a la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel de AUC para estatinas y de 500 a 2.000 veces el nivel de AUC para los metabolitos activos).

En una serie de ensayos *in vivo* e *in vitro* no se observó que ezetimiba tuviera potencial genotóxico ni cuando se administró sola ni junto con estatinas. Los resultados de los estudios de carcinogenicidad con ezetimiba fueron negativos.

La administración concomitante de ezetimiba y estatinas no produjo teratogenicidad en la rata. En conejas gestantes, se observó un pequeño número de deformidades esqueléticas (vértebras torácicas y caudales fusionadas, reducción del número de vértebras caudales).

Rosuvastatina

Los datos preclínicos muestran que, de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos.

No se han evaluado ensayos específicos sobre los efectos en ERGh.

Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos hepáticos en ratón y rata, probablemente debidos a la acción farmacológica de la rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula en perros, pero no en monos.

Además, se observó toxicidad testicular en monos y perros a dosis más altas. La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas y quedó demostrada por la disminución de los tamaños de las camadas, del peso de la camada y de la supervivencia de las crías observados a dosis tóxicas para la madre, en las que los niveles de exposición sistémica fueron muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

Ezetimiba:

Los estudios en animales sobre toxicidad crónica de ezetimiba no identificaron órganos diana para efectos tóxicos. En perros tratados con ezetimiba (> 0,03 mg/kg/día) durante cuatro semanas, la concentración de colesterol en bilis en la vesícula se multiplicó por 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año de duración en perros a los que se administraron dosis

de hasta 300 mg/kg/día, la incidencia de colelitiasis no aumentó ni se observaron otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la relevancia de estos datos para los humanos. No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba.

Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de la rata macho o hembra, ni fue teratógena en la rata o el conejo, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal.

Ezetimiba atravesó la barrera placentaria en la rata y la coneja gestante tratadas a las que se administraron dosis repetidas de 1.000 mg/kg/día.

La administración concomitante de ezetimiba y lovastatina produjo efectos embriofetales.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El paciente debe seguir una dieta baja en grasas adecuada y continuar con esta dieta durante el tratamiento con rosuvastatina/ezetimiba.

Rosuvastatina/ezetimiba no es adecuado para el tratamiento inicial. El comienzo del tratamiento o el ajuste de la dosis, en caso necesario, 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.

Posología

Los pacientes deben tomar la presentación correspondiente a su tratamiento previo. La dosis recomendada es de un comprimido al día.

Administración conjunta con secuestrantes de ácidos biliares:

Este medicamento debe tomarse ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

Posología en poblaciones especiales

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de este medicamento en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones reacciones adversas y propiedades farmacológicas, pero 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. La combinación no es adecuada para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si fuera necesario, solo se deben efectuar con cada uno de los componentes por separado y, una vez establecidas las dosis apropiadas, es posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas.

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. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de rosuvastatina/ezetimiba está contraindicado para todas las dosis.

Insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con rosuvastatina/ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh > 9). Rosuvastatina/Ezetimiba está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Raza:

Se ha observado una exposición sistémica aumentada de rosuvastatina en pacientes de origen asiático. En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg.

Polimorfismos genéticos:

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

Uso en pacientes con factores predisponentes para miopatía:

En pacientes con factores predisponentes para miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg.

Tratamiento concomitante:

Rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabiomiólisis) es mayor cuando el medicamento se administra de forma concomitante con

algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir).

Siempre que sea posible, debe considerarse una medicación alternativa, 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 rosuvastatina/ezetimiba, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de rosuvastatina.

Forma de administración

Vía oral.

Rosuvastatina/ezetimiba debe tomarse una vez al día a la misma hora del día con o sin alimentos.

Trague cada comprimido entero, con agua.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina, ezetimiba) o a alguno de los excipientes
- 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)
- Embarazo y lactancia
- Mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)
- Pacientes con miopatía
- Pacientes en tratamiento concomitante con la combinación sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
- Pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina

ADVERTENCIAS

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 posterior a la 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 asociados con un aumento del riesgo de rabdomiólisis.

Si se sospecha miopatía basándose en los síntomas musculares o se confirma por medio del nivel de creatina quinasa, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con rosuvastatina/ezetimiba o cualquier otro medicamento que se asocie con un aumento del riesgo de rabdomiólisis y que el paciente esté tomando de forma concomitante. Debe advertirse a todos los pacientes que inicien el tratamiento para que comuniquen cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad muscular.

Se han notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia gravis o miastenia ocular preexistentes. Rosuvastatina/ezetimiba debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

Medición de creatina quinasa

No deben medirse los niveles de creatina quinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados.

Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$) se deberá realizar de nuevo estudio al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo estudio confirma los valores iniciales de $\text{CK} > 5 \times \text{LSN}$, no se deberá iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento:

Al igual que otros inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa, rosuvastatina/ezetimiba debe prescribirse con precaución a pacientes con factores predisponentes a miopatía/rabdomiólisis, tales como:

- 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 de rosuvastatina
- Uso concomitante de fibratos

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda un seguimiento clínico. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$) no se deberá iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento:

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son $\leq 5 \times \text{LSN}$), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas se resuelven y los niveles de CK se normalizan, se debería considerar la posibilidad de reiniciar el tratamiento con rosuvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa a la dosis más baja, con una estrecha vigilancia 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 (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluyendo rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y niveles elevados de creatina quinasa 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 fibrótico incluyendo gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. 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/ezetimiba y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de rosuvastatina/ezetimiba con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones.

No debe emplearse rosuvastatina/ezetimiba 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).

Efectos hepáticos

En pacientes que estaban recibiendo ezetimiba y una estatina conjuntamente, se observaron elevaciones consecutivas de transaminasas (≥ 3 veces el valor del límite superior de la normalidad, (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 LSN se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con este medicamento.

Debido a que se desconocen los efectos de un aumento de exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda la administración del medicamento en estos pacientes.

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo. Los

principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucemia y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual es apropiado un cuidado convencional de la diabetes.

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/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínica y bioquímicamente de acuerdo con las guías terapéuticas nacionales.

En un estudio clínico publicado, la frecuencia global notificada de diabetes mellitus fue un 2,8% en pacientes tratados con rosuvastatina y un 2,3% en pacientes tratados con placebo, principalmente en pacientes con un nivel de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l.

Anticoagulantes

Si se añade rosuvastatina/ezetimiba a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, la razón internacional normalizada (RIN) debe vigilarse adecuadamente.

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ezetimiba cuando se administra junto con fibratos.

Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo rosuvastatina/ezetimiba y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse.

Ácido fusídico

Rosuvastatina/ezetimiba 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. Se debe recomendar 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 rosuvastatina/ezetimiba 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 de forma concomitante 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 rosuvastatina/ezetimiba 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.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado con rosuvastatina reacciones adversas cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que podrían ser potencialmente mortales o mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se les debe vigilar de cerca. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender inmediatamente la administración de rosuvastatina/ezetimiba y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SJS o DRESS con el uso de rosuvastatina/ezetimiba, el tratamiento con rosuvastatina/ezetimiba no debe reiniciarse en este paciente en ningún momento.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”

PRECAUCIONES

Raza

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

Población pediátrica

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

Enfermedad hepática y alcohol

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

Interacciones

- Combinaciones contraindicadas

Ciclosporina:

La administración concomitante de rosuvastatina/ezetimiba con ciclosporina está contraindicada debido a rosuvastatina. 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. La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de ciclosporina.

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 que estaba recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio diferente, un paciente con trasplante renal y alteración renal grave que recibía ciclosporina y otros múltiples medicamentos, mostró 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 Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la C_{max} . Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina

Inhibidores de proteínas transportadoras:

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 rosuvastatina/ezetimiba con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía.

Gemfibrocilo y otros medicamentos reductores del colesterol:

La administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozil duplica la C_{max} y el AUC de rosuvastatina.

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica.

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 enzima HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. Estos pacientes también deben comenzar con la dosis de 5 mg.

En pacientes que están recibiendo fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben conocer el posible riesgo de colelitiasis y enfermedad de la vesícula biliar. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo ezetimiba y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse.

La administración concomitante con fenofibrato o gemfibrozilo aumentó modestamente las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,5 veces y 1,7 veces respectivamente).

No se ha estudiado la coadministración de ezetimiba con otros fibratos. Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir colelitiasis. En estudios en animales, algunas veces ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar pero no en todas las especies. No puede descartarse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba.

Ácido fusídico:

El riesgo de miopatías, incluyendo rabdomiólisis, puede incrementarse debido a la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. Todavía se desconoce el mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámica, farmacocinética o ambas). Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico. Ver también advertencias.

- Otras interacciones

Antiácidos:

La administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, origina una disminución de la concentración plasmática de rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se ve mitigado cuando se administró el

antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

La administración concomitante de antiácidos disminuye la velocidad de absorción de la ezetimiba, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Se considera que esta disminución de la velocidad de absorción no tiene importancia clínica.

Eritromicina:

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

Enzimas del citocromo P450:

Los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, 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 rosuvastatina y fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni 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 significativas entre ezetimiba y fármacos que, según se sabe, se metabolizan mediante los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o N-acetiltransferasa.

Anticoagulantes 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 de la Razón Internacional Normalizada (RIN). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del RIN. 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 de la RIN en pacientes que tomaron ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si se añade rosuvastatina/ezetimiba a warfarina, a otro

anticoagulante cumarínico, o a fluindiona, la RIN debe ser vigilada apropiadamente

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS):

La administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral origina 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 concomitante de colestiramina disminuye el AUC) media de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) en aproximadamente un 55%. La reducción adicional de los niveles de C-LDL que se consigue al añadir ezetimiba al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción.

Ezetimiba/rosuvastatina:

El uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina y 10 mg de ezetimiba aumenta en 1,2 veces el AUC de rosuvastatina en pacientes hipercolesterolémicos (ver Tabla 1). No se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de efectos adversos, entre rosuvastatina y ezetimiba.

Ticagrelor:

Ticagrelor podría afectar la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. Aunque se desconoce el mecanismo exacto, en algunos casos, el uso concomitante de ticagrelor y rosuvastatina produjo disminución de la función renal, aumento del nivel de CPK y rabdomiólisis.

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 rosuvastatina (ver Tabla 1 a continuación):

Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a rosuvastatina, debe ajustarse la dosis.

Empezar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

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

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

Aumento de 2 veces o más de 2 veces del AUC de rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg – 100 mg - 100 mg) + voxilaprevir (100 mg), una vez al día durante 15 días	10 mg, dosis única	↑ 7,4 veces
Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 veces
Darolutamida 600 mg, 2 veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	↑ 5,2 veces
Regorafenib 160 mg, OD (una vez al día), 14 días	5 mg dosis única	↑ 3.8 veces
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	2,7-veces ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6-veces ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3-veces ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	una vez al día, 7 días	2,2-veces ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al	20 mg 1 vez al día, 7	↑ 2,1 veces

día, 17 días	días	
Clopidogrel, dosis inicial de 300 mg, seguida de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Aumento de menos de 2 veces del AUC de rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,6 veces
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces
Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	↑ 1,4 veces
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces **
Ezetimiba 10 mg, 1 vez al día, 14 días	10 mg 1 vez al día, 14 días	**↑ 1,2 veces
Aleglitazar 0,3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	↔
Disminución del AUC de rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	20% ↓
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	47% ↓

*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a rosuvastatina en monoterapia.

El aumento se indica como “↑”, disminución como “↓”

**Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa.

AUC = Área Bajo la Curva

Los siguientes medicamentos/combinaciones no tienen efecto clínicamente significativo en el AUC ni en la relación de la coadministración de rosuvastatina:

Aleglitazar 0,3 mg 7 días de dosificación; Fenofibrato 67 mg 7 días tres veces al día; Fluconazol 200 mg 11 días una vez al día; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 días dos veces al día; Ketoconazol 200 mg 7 días dos veces al día; Rifampicina 450 mg 7 días una vez al día; Silimarín 140 mg 5 días tres veces al día.

Población pediátrica:

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

Embarazo

El uso de este medicamento está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

Rosuvastatina:

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

Ezetimiba:

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo.

Estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia, no han mostrado indicios de efectos nocivos directos o indirectos en el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal.

Lactancia

El uso de este medicamento está contraindicado durante la lactancia.

Rosuvastatina:

Rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana.

Ezetimiba:

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

Fertilidad

No se dispone de datos sobre los efectos de ezetimiba o rosuvastatina sobre la fertilidad humana. Ezetimiba no tuvo efectos en la fertilidad de ratas macho o hembra. Rosuvastatina a dosis más altas mostró toxicidad testicular en monos y perros.

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.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Según los datos disponibles, en los ensayos clínicos se trataron 1.200 pacientes con una combinación de rosuvastatina y ezetimiba. Como se ha notificado en la bibliografía publicada, los acontecimientos adversos más frecuentes relativos al tratamiento combinado de rosuvastatina y ezetimiba en los pacientes hipercolesterolémicos son aumento de las transaminasas hepáticas, problemas gastrointestinales y dolor muscular, esto es, reacciones adversas conocidas de los principios activos. Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica entre rosuvastatina y ezetimiba, en cuanto a efectos adversos.

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas en relación al uso de rosuvastatina y ezetimiba

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Trombocitopenia ²
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema ²
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Diabetes mellitus ^{1; 2}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito ³
Trastornos psiquiátricos	No conocida	Depresión ^{2; 5}
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea ^{2; 4} , mareos ²
	Poco frecuentes	Parestesia ⁴
	Muy raras	Polineuropatía ² , pérdida de memoria ²
	No conocida	Neuropatía periférica ² , alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas) ² , miastenia gravis
Trastornos oculares	No conocida	Miastenia ocular
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos ³ , hipertensión ³
Trastornos respiratorios,	Frecuentes	Tos ³

torácicos y mediastínicos	No conocida	Tos ² , disnea ^{2; 5}
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento ² , náuseas ² , dolor abdominal ^{2; 3} , diarrea ³ , flatulencia ³
	Poco frecuentes	Dispepsia ³ , reflujo gastroesofágico ³ , sequedad de boca ⁴ , gastritis ⁴
	Raras	Pancreatitis ²
Trastornos hepatobiliares	Raras	Aumento de las transaminasas hepáticas ²
	Muy raras	Ictericia ² , hepatitis ²
	No conocida	Colelitiasis ⁵ , colecistitis ⁵
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Prurito ^{2; 4} , exantema ^{2; 4} , urticaria ^{2; 4}
	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson ² , eritema multiforme ⁵ , Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ²
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes	Mialgia ^{2; 4}
	Poco frecuentes	Artralgia ³ , espasmos musculares ³ , dolor en el cuello ³ , dolor de espalda ⁴ , debilidad muscular ⁴ , dolor en las extremidades ⁴
	Raras	Miopatía (incluida miositis) ² , rabdomiólisis ² , síndrome pseudolúpico ² , rotura muscular ²
	No conocida	Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura ² , miopatía necrotizante inmunomediada ²
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Hematuria ²
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy raras	Ginecomastia ²
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia ² , fatiga ³
	Poco frecuentes	Dolor en el pecho ³ , dolor ³ , edema periférico ⁴
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumentados de ALT y/o AST ⁴
	Poco frecuentes	Aumento de CPK ³ , aumento de la gamma-glutamilttransferasa ³ , pruebas de función hepática anormales ³
<p>¹ La frecuencia para rosuvastatina dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, historia de hipertensión)</p> <p>² Perfil de reacciones adversas para rosuvastatina basado en los datos de estudios clínicos y una amplia experiencia posterior a la comercialización.</p> <p>³ Ezetimiba en monoterapia. Se observaron reacciones adversas en los pacientes tratados con ezetimiba y una mayor incidencia que en los tratados con el placebo.</p> <p>⁴ Ezetimiba coadministrado con una estatina. Se observaron reacciones adversas en los pacientes que recibieron ezetimiba coadministrada con una estatina y una mayor incidencia que con la estatina administrada como monoterapia.</p>		

⁵ Reacciones adversas adicionales de ezetimiba notificadas en la experiencia posterior a la comercialización (con o sin estatina). Dado que estas experiencias adversas se han identificado a partir de informes espontáneos, se desconocen sus verdaderas frecuencias y no es posible estimarlas.

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo.

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

Efectos renales:

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en < 1% de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un incremento menor en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento.

Hasta la fecha, en el análisis de los datos de los ensayos clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización no se ha identificado una asociación causal entre la proteinuria y la nefropatía aguda o progresiva.

Se ha observado hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja.

Efectos sobre el músculo esquelético:

Se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg.

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (> 5 x LSN), se deberá interrumpir el tratamiento.

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.

Valores de laboratorio:

En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST ≥ 3 x LSN, consecutivas) fue similar con ezetimiba (0,5 %) y con placebo (0,3 %). En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia en los pacientes tratados con ezetimiba junto con una estatina fue del 1,3% y del 0,4% en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no se asociaron a colestasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo.

En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK > 10 x LSN en 0,2 % pacientes a los que se les administró ezetimiba sola frente a 0,1 % pacientes a los que se les administró placebo y de 0,1 % pacientes a los que se les administró ezetimiba y una estatina frente a 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).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de rosuvastatina/ezetimiba en niños menores de 18 años de edad todavía no se ha establecido.

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 quinasa > 10 x LSN y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Ezetimiba:

En un estudio incluyendo pacientes pediátricos (de 6 a 10 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar, se observaron elevaciones de ALT y/o AST (≥ 3 x LSN, consecutivas) en el 1,1%) de los pacientes tratados con ezetimiba en comparación con el 0% en

el grupo placebo. No hubo elevaciones de la CPK ($\geq 10 \times \text{LSN}$). No se notificaron casos de miopatía.

En un estudio distinto realizado en pacientes adolescentes (entre 10 y 17 años edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota, se observaron elevaciones de la ALT y/o AST ($\geq 3 \times \text{LSN}$, consecutivas) en el 3% en el grupo que tomaba ezetimiba/simvastatina en comparación con el 2% en el grupo que tomaba simvastatina sola; estas cifras fueron respectivamente 2% y 0% para la elevación de la CPK ($\geq 10 \times \text{LSN}$). 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 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 Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis con rosuvastatina.

En ensayos clínicos, la administración de 50 mg/día de ezetimiba a 15 sujetos sanos durante un periodo de hasta 14 días o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante un periodo de hasta 56 días fue por lo general bien tolerada. En animales, no se observó toxicidad después de la administración de dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de ezetimiba en ratas y ratones y 3.000 mg/kg en perros.

Se han comunicado algunos casos de sobredosis con ezetimiba: la mayoría no se han asociado con reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas no han sido graves.

Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte. Deben monitorizarse la función hepática y los

niveles de CK. No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONSERVACIÓN:

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15 y 30° C.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 30 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 59.276

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina (MONTE VERDE S.A.).

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: ___/___/___



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto prod. ROSUFEN DUO EX-2023-147803863- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 32 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.13 13:25:33 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.13 13:25:34 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ROSUFEN® DUO
ROSUVASTATINA + EZETIMIBA
5 mg + 10 mg – 10 mg + 10 mg – 20 mg + 10 mg
Comprimidos – Vía oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es ROSUFEN DUO y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar ROSUFEN DUO
- 3- ¿Cómo tomar ROSUFEN DUO?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1- ¿QUÉ ES ROSUFEN DUO Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

ROSUFEN DUO contiene dos principios activos diferentes. Uno de los principios activos es rosuvastatina, que pertenece al grupo de las estatinas, el otro principio activo es ezetimiba.

ROSUFEN DUO es un medicamento que se utiliza para reducir las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL (colesterol “malo”) y triglicéridos que circulan en la sangre. Además, ROSUFEN DUO eleva las concentraciones del colesterol HDL (colesterol “bueno”). Este medicamento actúa reduciendo el colesterol de dos maneras: reduce tanto el colesterol que se absorbe en el tubo digestivo, como el colesterol fabricado por el propio

ROSU + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_ABR 2023_ARG

organismo.

Para la mayoría de las personas, los niveles elevados de colesterol no afectan cómo se sienten ya que no producen ningún síntoma. No obstante, si no se trata, los depósitos grasos pueden acumularse en las paredes de los vasos sanguíneos y estrecharlos. Algunas veces, estos vasos sanguíneos estrechados pueden bloquearse cortando así el suministro de sangre al corazón o el cerebro, lo que provocaría un ataque al corazón o una embolia cerebral. Al reducir los niveles de colesterol, se puede reducir su riesgo de tener un ataque al corazón, una embolia cerebral u otros problemas de salud relacionados.

ROSUFEN DUO se usa en pacientes que no pueden controlar sus niveles de colesterol únicamente con la dieta. Mientras toma este medicamento debe seguir una dieta reductora del colesterol. Su médico puede recetarle ROSUFEN DUO si ya está tomando rosuvastatina y ezetimiba al mismo nivel de dosis.

ROSUFEN DUO se usa si tiene:

- Un nivel de colesterol elevado en sangre (hipercolesterolemia primaria).
- Enfermedad cardíaca, este medicamento reduce el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cirugía para aumentar el flujo sanguíneo del corazón u hospitalización por dolor en el pecho.

ROSUFEN DUO no le ayuda a perder peso.

2- ANTES DE TOMAR ROSUFEN DUO

No tome ROSUFEN DUO

- Si es alérgico a rosuvastatina, ezetimiba o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si tiene enfermedad hepática.
- Si tiene problemas renales graves.
- Si tiene dolores y calambres musculares repetidos o injustificados (miopatía).
- Si está tomando un medicamento llamado ciclosporina (utilizado, por ejemplo, tras un trasplante de órgano).
- Si está embarazada o en periodo de lactancia. Si quedara embarazada mientras esté tomando ROSUFEN DUO deje de tomarlo inmediatamente

ROSU + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_ABR 2023_ARG

e informe a su médico. Las mujeres deben evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con ROSUFEN DUO empleando un método anticonceptivo apropiado.

- Ha desarrollado alguna vez una erupción cutánea grave o descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca después de tomar este medicamento u otros medicamentos que contengan rosuvastatina.
- Está tomando una combinación de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (medicamentos utilizados para la hepatitis C).

Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriormente mencionadas (o no está seguro), consulte a su médico.

Tenga especial cuidado:

Debe consultar a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar ROSUFEN DUO si:

- Tiene problemas renales.
- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene dolores y calambres musculares repetidos o injustificados, historia personal o familiar de problemas musculares o historia previa de problemas musculares durante el tratamiento con otros medicamentos para disminuir los niveles de colesterol. Informe a su médico inmediatamente si tiene dolores o calambres musculares injustificados, especialmente si presenta malestar general o fiebre. Informe también a su médico o farmacéutico si presenta debilidad muscular constante.
- Tiene o ha tenido miastenia (una enfermedad que cursa con debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar) o miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad en los músculos oculares), ya que las estatinas a veces pueden agravar la enfermedad o provocar la aparición de miastenia.
- Es de origen asiático (por ejemplo, japonés, chino, filipino, vietnamita, coreano o indio). Su médico debe establecer la dosis adecuada para usted.
- Toma medicamentos para tratar infecciones, incluyendo VIH (virus del SIDA) o hepatitis C, como por ejemplo lopinavir/ritonavir, atazanavir, sofosbuvir, voxilaprevir, ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir, velpatasvir, grazoprevir, elbasvir, glecaprevir y/o pibrentasvir
- Tiene insuficiencia respiratoria grave.
- Toma otros medicamentos llamados fibratos para disminuir el colesterol.
- Va a tener una operación. Podría tener que dejar de tomar ROSUFEN

ROSU + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_ABR 2023_ARG

DUO durante un corto espacio de tiempo.

- Ingiere regularmente grandes cantidades de alcohol.
- Su glándula tiroides no funciona correctamente (hipotiroidismo).
- Es mayor de 70 años, (ya que su médico debe elegir la dosis adecuada de ROSUFEN DUO para usted).
- Está tomando o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento llamado ácido fusídico (antibiótico) por vía oral o inyectable. La combinación de ácido fusídico y ROSUFEN DUO puede producir problemas musculares graves (rabdomiolisis).
- Está tomando regorafenib (un medicamento para tratar el cáncer).

Si se encuentra en alguna de estas situaciones mencionadas anteriormente (o no está seguro): consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar cualquier dosis de ROSUFEN DUO.

En un número reducido de personas, las estatinas pueden afectar al hígado. Esto se detecta mediante una sencilla prueba que detecta niveles aumentados de enzimas hepáticas (transaminasas) en la sangre. Por esta razón, su médico normalmente le realizará análisis de sangre (prueba de la función hepática) durante del tratamiento con ROSUFEN DUO. Es importante que vaya al médico para realizarse los análisis.

Mientras esté tomando este medicamento su médico le vigilará estrechamente si padece diabetes o tiene riesgo de presentar diabetes. Probablemente, tendrá riesgo de desarrollar diabetes si presenta niveles altos de azúcar y grasas en sangre, tiene sobrepeso y tiene la presión arterial elevada.

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y la reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), en asociación con el tratamiento con rosuvastatina. Deje de usar este medicamento y busque atención médica de inmediato si nota alguno de los síntomas descritos en “Posibles efectos adversos”.

Tenga en cuenta que:

No se recomienda el uso de ROSUFEN DUO en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento ya sea

ROSU + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_ABR 2023_ARG

adquirido con o sin receta, suplementos vitamínicos o productos naturales.

Especialmente consulte a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Ciclosporina (empleado tras un trasplante de órgano para evitar el rechazo del órgano trasplantado. El efecto de la rosuvastatina aumenta con su uso conjunto). No tome ROSUFEN DUO si está tomando ciclosporina.
- Anticoagulantes, como p. ej., warfarina, acenocumarol o fluindiona, (sus efectos anticoagulantes y el riesgo de hemorragia pueden aumentar mientras se toma junto con este medicamento), ticagrelor o clopidogrel.
- Otros medicamentos para disminuir el colesterol llamados fibratos, que también corrigen los niveles de triglicéridos en sangre (p. ej., gemfibrozilo y otros fibratos).
- Colestiramina (un medicamento para bajar el colesterol), porque afecta a la forma en la que la ezetimiba funciona.
- Regorafenib (indicado para tratar el cáncer).
- Darolutamida (indicado para tratar el cáncer).
- Cualquiera de los siguientes medicamentos utilizados para tratar las infecciones víricas, incluyendo infección por VIH o hepatitis C, solos o en combinación: ritonavir, lopinavir, atazanavir, sofosbuvir, voxilaprevir, ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir, velpatasvir, grazoprevir, elbasvir, glecaprevir, pibrentasvir.
- Tratamientos para la indigestión que contengan aluminio y magnesio (utilizados para neutralizar el ácido del estómago).
- Eritromicina (un antibiótico).
- Ácido fusídico. Si tiene que tomar ácido fusídico oral para tratar una infección bacteriana, deberá interrumpir temporalmente la toma de este medicamento. Su médico le indicará cuándo puede volver a tomar de forma segura ROSUFEN DUO. La toma de ROSUFEN DUO junto con ácido fusídico puede ocasionar raramente debilidad, dolor o sensibilidad musculares (rabdomiolisis).
- Anticonceptivos orales.
- Terapia de reemplazo hormonal.

Si acude a un hospital o recibe tratamiento para otra enfermedad, dígame al personal médico que está tomando ROSUFEN DUO.

No tome ROSUFEN DUO si está embarazada, cree que podría estar

ROSU + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_ABR 2023_ARG

embarazada o tiene intención de quedar embarazada. Si quedara embarazada mientras esté tomando este medicamento, deje de tomarlo inmediatamente e informe a su médico.

Las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con ROSUFEN DUO.

No tome ROSUFEN DUO si está en periodo de lactancia, ya que se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna.

No se espera que ROSUFEN DUO interfiera con su capacidad para conducir o usar maquinaria. Sin embargo, algunas personas pueden sentir mareos durante el tratamiento con ROSUFEN DUO. Si se encuentra mareado, no conduzca ni use maquinaria.

ROSUFEN DUO contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

ROSUFEN DUO contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3- ¿CÓMO TOMAR ROSUFEN DUO?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Debe seguir manteniendo una dieta baja en colesterol y haciendo ejercicio mientras tome ROSUFEN DUO.

La dosis recomendada para adultos es un comprimido al día.

Puede tomarlo a cualquier hora del día con o sin alimentos. Trague cada comprimido entero con agua. Intente tomar los comprimidos a la misma hora cada día.

ROSUFEN DUO no es adecuado para iniciar un tratamiento. El inicio del tratamiento o los ajustes de las dosis, en caso necesario, solo deben realizarse tomando los principios activos por separado, y una vez ajustadas las dosis

ROSU + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_ABR 2023_ARG

adecuadas ya es posible cambiar a ROSUFEN DUO de la correspondiente dosis.

Si el médico le ha prescrito ROSUFEN DUO junto con otro medicamento para reducir el colesterol que contenga el principio activo colestiramina o cualquier otro medicamento que contenga un secuestrante de los ácidos biliares, deberá tomar ROSUFEN DUO al menos 2 horas antes o 4 horas después de haber tomado el secuestrante de ácidos biliares.

Es importante que acuda a su médico regularmente para realizarse controles del colesterol, con objeto de comprobar que sus niveles de colesterol se han normalizado y se mantienen en niveles apropiados.

Si olvidó tomar ROSUFEN DUO

No se preocupe, simplemente tome la siguiente dosis programada a la hora prevista. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con ROSUFEN DUO

Consulte a su médico si quiere interrumpir el tratamiento con ROSUFEN DUO.

Sus niveles de colesterol pueden aumentar otra vez si deja de tomar ROSUFEN DUO.

Si tomó más ROSUFEN DUO del que debe:

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

ROSU + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_ABR 2023_ARG

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Es importante que conozca cuales pueden ser estos efectos adversos.

Deje de tomar ROSUFEN DUO y busque asistencia médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- Cualquier dolor, sensibilidad o debilidad musculares no justificados que dure más tiempo de lo esperado. Esto se debe a que los problemas musculares, incluida la destrucción de fibras musculares que daña los riñones, pueden ser graves y podrían desembocar en un trastorno potencialmente mortal (rabdomiólisis). Esto es raro (puede afectar hasta a 1 de cada 1000 personas)
- Reacciones alérgicas graves (angioedema) cuyos signos incluyen hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta, dificultad para tragar y respirar y una intensa picazón en la piel (con ronchas). Esto es raro (puede afectar hasta a 1 de cada 1000 personas).
- Si tiene un síndrome similar al lupus (que incluye erupción cutánea, trastornos de las articulaciones y efectos sobre las células sanguíneas). Esto es raro (puede afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas).
- Si experimenta una rotura muscular. Esto es raro (puede afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas).
- Parches rojizos no elevados, en forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson). Se desconoce la frecuencia de esto (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

ROSU + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_ABR 2023_ARG

- Erupción cutánea generalizada, temperatura corporal elevada y agrandamiento de los ganglios linfáticos (síndrome DRESS o síndrome de hipersensibilidad a fármacos). Se desconoce la frecuencia de esto (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Otros efectos adversos

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza
- Estreñimiento
- Malestar general
- Dolor muscular
- Debilidad
- Mareo
- Diabetes. Esto es más probable si tiene altos los niveles de azúcar y lípidos en sangre, sobrepeso y su presión arterial elevada. Su médico le controlará mientras esté tomando este medicamento.
- Dolor de estómago
- Diarrea
- Flatulencia
- Cansancio
- Niveles altos de enzimas hepáticas en sangre (transaminasas).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Erupción cutánea, picazón, urticaria
- Niveles altos de creatinina cinasa en sangre
- Tos
- Indigestión
- Ardor de estómago
- Dolor en las articulaciones
- Espasmos musculares
- Dolor en el cuello
- Disminución del apetito
- Dolor
- Dolor en el pecho
- Sofocos
- Presión arterial alta

ROSU + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_ABR 2023_ARG

- Sensación de hormigueo
- Sequedad de boca
- Inflamación de estómago
- Dolor de espalda
- Debilidad muscular
- Dolor en los brazos y en las piernas
- Hinchazón, especialmente de las manos y los pies
- Un aumento en la cantidad de proteína en la orina – esto normalmente vuelve a la normalidad por sí mismo sin tener que dejar de tomar este medicamento (sólo se ha visto en las presentaciones de 10/10 mg y 20/10 mg)

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Inflamación del páncreas, (provoca un dolor intenso de estómago que puede extenderse a la espalda)
- Reducción de los niveles de plaquetas sanguíneas que puede causar hematomas o hemorragias (trombocitopenia).

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos)
- Inflamación del hígado (hepatitis)
- Trazas de sangre en la orina
- Lesión de los nervios de las piernas y brazos (como entumecimiento)
- Pérdida de memoria
- Aumento del tamaño de las mamas en hombres (ginecomastia).

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Dificultad para respirar
- Edema (hinchazón)
- Alteraciones del sueño, incluyendo insomnio y pesadillas
- Disfunción sexual
- Depresión
- Problemas respiratorios incluyendo tos persistente y/o dificultad para respirar o fiebre
- Lesiones en los tendones
- Debilidad muscular constante
- Urticaria y lesiones en forma de diana (eritema multiforme)

ROSU + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_ABR 2023_ARG

- Cálculos en la vesícula biliar o inflamación de la vesícula biliar (que puede causar dolor abdominal, náuseas, vómitos).
- Miastenia gravis (una enfermedad que provoca debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar), miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares). Consulte a su médico si presenta debilidad en los brazos o las piernas que empeora después de periodos de actividad, visión doble o caída de los párpados, dificultad para tragar o dificultad para respirar.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15 y 30° C.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Fórmula

Cada comprimido de Rosuvastatina 5 mg + Ezetimiba 10 mg, contiene:

Rosuvastatina cálcica	5,20 mg
<i>(Equivalente a Rosuvastatina</i>	<i>5,00 mg)</i>
Ezetimiba	10,00 mg
Lactosa	
Celulosa microcristalina	
Lauril sulfato de sodio	
Crospovidona	
Croscarmelosa sódica	

ROSU + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_ABR 2023_ARG

Dióxido de silicio coloidal
Estearato de magnesio

Cada comprimido de Rosuvastatina 10 mg + Ezetimiba 10 mg, contiene:

Rosuvastatina cálcica	10,40 mg
<i>(Equivalente a Rosuvastatina</i>	<i>10,00 mg)</i>
Ezetimiba	10,00 mg
Lactosa	
Celulosa microcristalina	
Lauril sulfato de sodio	
Crospovidona	
Croscarmelosa sódica	
Óxido de hierro amarillo (CI: 77492)	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	

Cada comprimido de Rosuvastatina 20 mg + Ezetimiba 10 mg, contiene:

Rosuvastatina cálcica	20,80 mg
<i>(Equivalente a Rosuvastatina</i>	<i>20,00 mg)</i>
Ezetimiba	10,00 mg
Lactosa	
Celulosa microcristalina	
Lauril sulfato de sodio	
Crospovidona	
Croscarmelosa sódica	
Óxido de hierro rojo (CI: 77491)	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	

Presentación:

Envases conteniendo 30 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

ROSU + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_ABR 2023_ARG

CERTIFICADO N°: 59.276

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina (MONTE VERDE S.A.).

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: ___/___/___



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370

ROSU + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_ABR 2023_ARG



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Información para el paciente prod. ROSUFEN DUO EX-2023-147803863- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.13 13:25:49 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.13 13:25:49 -03:00