



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-65607262-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-65607262-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 nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ROSUFEN DUO / ROSUVASTATINA - EZETIMIBA; forma farmacéutica: COMPRIMIDOS / ROSUVASTATINA 5 mg – EZETIMIBA 10 mg; ROSUVASTATINA 10 mg – EZETIMIBA 10 mg; 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 Artículo 3° del 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 Evaluación y 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 modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR 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: COMPRIMIDOS / ROSUVASTATINA 5 mg – EZETIMIBA 10 mg; ROSUVASTATINA 10 mg – EZETIMIBA 10 mg; ROSUVASTATINA 20 mg – EZETIMIBA 10 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2020-79145250-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-79145179-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; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega 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-2020-65607262-APN-DGA#ANMAT

mb

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

FORMULA:

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

Rosuvastatina cálcica	5,20 mg
<i>Equivalente a Rosuvastatina</i>	5,00 mg
Ezetimiba	10,00 mg

Excipientes: 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>	10,00 mg
Ezetimiba	10,00 mg

Excipientes: 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>	20,00 mg
Ezetimiba	10,00 mg

Excipientes: 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:

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:

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 los esteroides vegetales relacionados. El objetivo molecular de Ezetimiba es el transportador de esterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroides. Ezetimiba se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol, dando lugar a una disminución del transporte de colesterol intestinal al hígado. Las estatinas reducen la síntesis del colesterol en el hígado y al unirse estos mecanismos diferentes se produce una reducción complementaria del colesterol.

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 la 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. En un ensayo clínico de 2 semanas de duración en pacientes con hipercolesterolemia, Ezetimiba inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54%, en comparación con el placebo.

FARMACOCINÉTA:

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 l. 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 la 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.

Poblaciones especiales:***Edad y sexo:***

La edad y el sexo 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.

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.



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 indoasiáticos 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 ($CrCl < 30$ 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.

Después de una dosis única de 10 mg de Ezetimiba en pacientes con nefropatía grave ($CrCl$ media ≤ 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:

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.

Después de una dosis única de 10 mg de Ezetimiba, el AUC medio de Ezetimiba total aumentó en aproximadamente 1,7 veces en pacientes con

insuficiencia hepática leve (puntuación Child Pugh 5 ó 6), en comparación con los sujetos sanos. En un estudio de dosis múltiples durante 14 días (10 mg al día) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child Pugh 7 a 9), el AUC medio de Ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No es preciso realizar ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a los efectos desconocidos de un aumento de exposición a 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.

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 + Ezetimiba en pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismos.

Población pediátrica:

En dos estudios farmacocinéticos con Rosuvastatina (administrada como comprimidos) en pacientes pediátricos con hipercolestolemia 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.

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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

ROSUFEN® DUO está indicado en pacientes adultos cuya hipercolesterolemia esté adecuadamente controlada mediante cada uno de los medicamentos componentes administrados por separado a las mismas dosis que la combinación recomendada.



El paciente debe mantener una dieta baja en grasas adecuada y debe seguir en esta dieta durante el tratamiento con este medicamento.

Posología:

La dosis diaria recomendada es de un comprimido de la concentración dada, con o sin alimentos.

Este medicamento no es adecuado 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 correspondientes es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada.

ROSUFEN® DUO 5 mg+10 mg, 10 mg+10 mg y 20 mg+10 mg comprimidos no es adecuado para el tratamiento de pacientes que requieran una dosis de 40 mg de Rosuvastatina.

La administración de este medicamento debe producirse con una diferencia mayor a 2 horas antes ó 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ROSUFEN® DUO en niños menores de 18 años.

Uso en ancianos:

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 correspondientes es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada de Rosuvastatina es de 5 mg. La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse preparados con cada uno de los componentes por separado para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.



En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de Rosuvastatina está contraindicado a cualquier dosis.

Uso en pacientes con 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 ROSUFEN® DUO no está recomendado en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación de Child Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child Pugh >9).

Este medicamento 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. La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse preparados con cada componente por separado para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.

Polimorfismos genéticos:

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

Uso en pacientes con factores predisponentes para miopatía:

En pacientes con factores predisponentes para miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse preparados con cada componente por separado para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.

Tratamiento concomitante:

Rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) es mayor cuando el medicamento se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de Rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir). Siempre que sea posible, debe considerarse una medicación



alternativa, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con ROSUFEN® DUO. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con ROSUFEN® DUO, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de ROSUFEN® DUO.

Forma de administración:

Vía oral.

Este medicamento debe tomarse una vez al día a la misma hora del día con o sin alimentos.

Trague cada 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 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.

Se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis en la experiencia post-comercialización con Ezetimiba. No obstante, la rabdomiólisis se ha comunicado en muy raras ocasiones con Ezetimiba en monoterapia y también en muy raras ocasiones con la adición de Ezetimiba a otros fármacos con una conocida asociación con el aumento del riesgo de



rabdomiólisis.

Si se sospecha miopatía basándose en los síntomas musculares o se confirma por medio del nivel de creatina cinasa, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Ezetimiba, cualquier estatina y con cualquier medicamento con asociación conocida con el aumento del riesgo de rabdomiólisis. Deben darse instrucciones a todos los pacientes que inicien el tratamiento para que comuniquen cuanto antes cualquier dolor muscular, sensibilidad o debilidad muscular injustificada.

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.

Medición de creatina cinasa:

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

Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($> 5 \times$ 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 CK > 5 x LSN, no se deberá iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento:

Al igual que otros inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa, este medicamento debe prescribirse con precaución a pacientes con factores predisponentes a 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 la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (> 5 x 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 x LSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son ≤ 5 x LSN), debe interrumpirse el tratamiento. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada.

Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluyendo Rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con



Rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibríco incluido gemfibrozil, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozil 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 gemfibrozil. 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 rabiomiólisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas).

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.



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 combinación con ciclosporina aumenta los valores del AUC de Rosuvastatina con una media de hasta 7 veces en relación a pacientes no expuestos. La administración concomitante no afecta las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

El uso de Rosuvastatina + Ezetimiba está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina.

Combinaciones no recomendadas:

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

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.

Fibratos 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.

Los fibratos pueden aumentar la excreción en la bilis. En estudios en animales, Ezetimiba aumentó en algunas ocasiones el colesterol en la bilis de la vesícula biliar, pero no en todas las especies. En los pacientes tratados con fenofibrato y Ezetimiba, los médicos deben tener presente el riesgo de colelitiasis y colecistopatía. 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. La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo produce un pequeño aumento de las concentraciones totales de Ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente).

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 rhabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

No debe coadministrarse Rosuvastatina + Ezetimiba con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o antes de que hayan transcurrido 7 días desde la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En aquellos pacientes en los que el uso de ácido fusídico es esencial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas durante el tiempo que dure el tratamiento con ácido fusídico. Debe recomendarse a los pacientes que consulten inmediatamente a su médico si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular.

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

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

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 administra 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 tiene efecto en la biodisponibilidad de Ezetimiba. 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:

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).

Ezetimiba no es inductor de enzimas 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.

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 de aumentos del RIN en pacientes que tomaban Ezetimiba con warfarina o fluindiona.

Si Rosuvastatina + Ezetimiba se añade al tratamiento con warfarina, otro anticoagulante cumarínico o fluindiona, el RIN debe ser vigilado adecuadamente.

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.



Ezetimiba no tuvo efecto en la farmacocinética de los 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.

Estatinas:

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas cuando Ezetimiba se coadministró con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o Rosuvastatina.

Otros medicamentos:

Basados en datos de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones clínicamente relevantes entre Rosuvastatina y digoxina.

En estudios de interacción clínica, Ezetimiba no tuvo efecto en la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipizida, tolbutamida o midazolam durante la coadministración. Cimetidina, coadministrada con Ezetimiba, no tuvo efecto en la biodisponibilidad de Ezetimiba.

Interacciones que precisan ajustes posológicos de Rosuvastatina (Ver Tabla 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).

Tabla 1: Efecto sobre la exposición a la Rosuvastatina (AUC; con objeto de disminuir la magnitud) de los medicamentos administrados conjuntamente.



Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la Rosuvastatina	Variación del AUC de Rosuvastatina*
Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 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
Simeprevir 150 mg, OD (una vez al día), 7 días	10 mg, dosis única	↑ 2,8 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 día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2,1 veces
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
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 **
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 8 días	10 mg, dosis única	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	↔
Silimarina 140 mg tres veces al día, 5 días	10 mg, dosis única	↔
Fenofibrato 67 mg 3 veces al día, 7 días	10 mg, 7 días	↔
Rifampicina 450 mg 1 vez al día, 7 días	20 mg, dosis única	↔
Ketoconazol 200 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↔
Fluconazol 200 mg 1 vez al día, 11 días	80 mg, dosis única	↔
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	20% ↓
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	47% ↓

*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 “↑”, sin cambios como “↔”, disminución como “↓”

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



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 Rosuvastatina y Ezetimiba por separado y, una vez establecidas las dosis correspondientes es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada.

EMBARAZO:

El uso de este medicamento está contraindicado durante el embarazo.

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:

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 sobre la fertilidad humana. Ezetimiba no tuvo efectos en la fertilidad de ratas macho o hembra



EFFECTOS 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 solas o en combinación.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Trombocitopenia ²
	No conocida	Trombocitopenia ⁵
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema ²
	No conocida	Hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxia y angioedema) ⁵
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Diabetes mellitus ^{1; 2}
Trastornos del	Poco frecuentes	Disminución del apetito ³



metabolismo y de la nutrición		
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 , mareos ⁵ , parestesia ⁵
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos ³ , hipertensión ³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos ³
	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 , náuseas ³ , sequedad de boca ⁴ , gastritis ⁴
	Raras	Pancreatitis ²
	No conocida	Diarrea ² , pancreatitis ⁵ , estreñimiento ⁵
Trastornos hepato biliares	Raras	Aumento de las transaminasas hepáticas ²
	Muy raras	Ictericia ² , hepatitis ²
	No conocida	Hepatitis ⁵ , 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
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
	Muy raras	Artralgia ²
	No conocida	Miopatía necrotizante inmunomediada ² , alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura ² , artralgia ⁵ , mialgia ⁵ , miopatía/rabdomiólisis ⁵
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 , astenia ⁴ , edema periférico ⁴
	No conocida	Edema ² , astenia ⁵
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Niveles aumentados de ALT y/o AST ⁴
	Poco frecuentes	Niveles aumentados de ALT y/o AST ³ , aumento de CPK ³ , aumento de



		la gamma-glutamyltransferasa ³ , pruebas de función hepática anormales ³
--	--	--

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)

² Perfil de reacciones adversas para Rosuvastatina basado en los datos de estudios clínicos y una amplia experiencia posterior a la comercialización.

³ Ezetimiba en monoterapia.

⁴ Ezetimiba coadministrado con una estatina.

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

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

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:

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

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

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) 4509-7100/7127, 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 se han publicado datos sobre sobredosis de Rosuvastatina.



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

En ensayos clínicos, la administración de 50 mg/día de Ezetimiba a 15 sujetos sanos durante un periodo de hasta 14 días o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante un periodo de hasta 56 días fue por lo general bien tolerada. En animales, no se observó toxicidad después de la administración de dosis orales únicas de 5000 mg/kg de Ezetimiba en ratas y ratones y 3000 mg/kg en perros.

Se han comunicado algunos casos de sobredosis con Ezetimiba: la mayoría no se han asociado con 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

CONSERVACIÓN:

A temperatura ambiente entre 15° C 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°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

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

Fecha de última revisión: 30 /julio / 2020





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-65607262- -APN-DGA#ANMAT Prospecto prod ROSUFEN DUO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.17 08:58:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.17 08:58:50 -03:00

INFORMACIÓN PARA 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 dársele 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 ezetimibe.

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 organismo.

Para la mayoría de las personas, los niveles elevados de colesterol no



afectan a 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.

Este medicamento 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 ezetimibe al mismo nivel de dosis.

ROSUFEN® DUO no le ayuda a perder peso.

2- ANTES DE TOMAR ROSUFEN® DUO:

No tome ROSUFEN® DUO si:

- Es alérgico a Rosuvastatina, ezetimibe o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Tiene enfermedad hepática.
- Tiene problemas renales graves.
- Tiene dolores y calambres musculares repetidos o injustificados (miopatía).
- Está tomando un medicamento llamado ciclosporina (utilizado por ejemplo, tras un trasplante de órgano).
- Está embarazada o en periodo de lactancia. Si quedara embarazada mientras esté tomando ROSUFEN® DUO deje de tomarlo inmediatamente e informe a su médico. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con ROSUFEN® DUO empleando un método anticonceptivo apropiado.

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.
- Es de origen asiático (por ejemplo, japonés, chino, filipino, vietnamita, coreano o indio). Su médico debe establecer la dosis adecuada para usted.
- Si toma medicamentos para tratar infecciones, incluyendo VIH (virus del SIDA) o hepatitis C, como por ejemplo ritonavir con lopinavir y/o atazanavir o simeprevir.
- Tiene insuficiencia respiratoria grave.
- Toma otros medicamentos llamados fibratos para disminuir el colesterol.
- 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 (rabdomiólisis).

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.

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 adquirido con o sin receta, suplementos vitamínicos o productos naturales. Especialmente a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Ciclosporina (empleado tras un trasplante de órgano). No tome ROSUFEN® DUO si está tomando ciclosporina.
- Anticoagulantes, como p. ej., warfarina, acenocumarol o fluindiona, o clopidogrel.
- Otros medicamentos para disminuir el colesterol llamados fibratos.
- Colestiramina (un medicamento para bajar el colesterol).
- Regorafenib (indicado para tratar el cáncer).
- Simeprevir (indicado para tratar la infección crónica de hepatitis C).
- 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, simeprevir, ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir, velpatasvir, grazoprevir, elbasvir, glecaprevir, pibrentasvir.
- Tratamientos para la indigestión que contengan aluminio y magnesio (ya que reducen el nivel de Rosuvastatina en plasma). Este efecto se puede mitigar tomando este tipo de medicamentos 2 horas después de Rosuvastatina.
- 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.



Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Si se queda embarazada mientras esté tomando ROSUFEN® DUO 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 cree 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, consulte a su médico antes de intentar conducir o usar máquinas.

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 diaria recomendada para adultos es de un comprimido de la concentración de que se trate.

Tome ROSUFEN® DUO una vez 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 adecuadas ya es posible cambiar a ROSUFEN® DUO de la correspondiente dosis.

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,
CONCURRE 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

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:

- Reacciones alérgicas como hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, las cuales pueden causar dificultad en la respiración y para

tragar.

- Dolores y calambres musculares injustificados que duran más de lo esperado. En raras ocasiones esto puede convertirse en un daño muscular potencialmente mortal conocido como rabdomiólisis, lo que conduce a malestar general, fiebre e insuficiencia renal.
- Úlceras o ampollas en la piel, boca, ojos y genitales. Estos podrían ser signos del síndrome de Steven Johnson (una reacción alérgica potencialmente mortal que afecta a la piel y a las membranas mucosas).

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 tensión 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.
- Aumento de la cantidad de proteínas en orina.
- 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.
- 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.

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.

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.
- Cálculos en la vesícula biliar o inflamación de la vesícula biliar (que puede causar dolor abdominal, náuseas, vómitos).

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) 4509-7100/7127.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja.

La fecha de caducidad es el día del mes que se indica.

A temperatura ambiente entre 15° C 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

Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Lauril sulfato de sodio, Crospovidona, Croscarmelosa sódica, 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

Excipientes: 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

Excipientes: 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.

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

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

Fecha de última revisión: 30 / septiembre / 2020





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-65607262- -APN-DGA#ANMAT Información para el paciente prod ROSUFEN DUO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.17 08:58:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.17 08:58:39 -03:00