



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-133124242-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-133124242- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TEMIS LOSTALO S.A. solicita la aprobación de nuevo prospecto para el KIT MULTIEMPAQUE denominado NODIS FENO / ROSUVASTATINA – FENOFIBRATO, forma farmacéutica y concentración: Comprimidos recubiertos + Cápsulas / ROSUVASTATINA - FENOFIBRATO 5/200 y 10/200, Certificados N° 52.107 - 54.136.

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 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 modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma TEMIS LOSTALO S.A. propietaria del KIT MULTIEMPAQUE

denominado NODIS FENO / ROSUVASTATINA – FENOFIBRATO, forma farmacéutica y concentración: Comprimidos recubiertos + Cápsulas / ROSUVASTATINA - FENOFIBRATO 5/200 y 10/200; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-01803672-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en los Certificados N° 52.107 y 54.136 cuando los mismos se presenten acompañados de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-133124242-APN-DGA#ANMAT

mb

Mbv

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.01.15 09:33:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.15 09:34:00 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
NODIS FENO 5/200 y 10/200
ROSUVASTATINA / FENOFIBRATO
Comprimidos recubiertos + Cápsulas
Envase combinado

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Rosuvastatina contiene:

	<u>Dosis 5 mg</u>	<u>Dosis 10 mg</u>
Rosuvastatina cálcica (Corresp.a 5 y 10 mg de Rosuvastatina respect.)	5,20 mg	10,40 mg
Excipientes:		
Lactosa cristalizada	58,83 mg	53,62 mg
Carbonato de calcio	5,74 mg	5,74 mg
Crospovidona	5,00 mg	5,00 mg
Celulosa microcristalina	22,98 mg	22,98 mg
Laurilsulfato de sodio	1,00 mg	1,00 mg
Estearato de magnesio	1,25 mg	1,25 mg
Hipromelosa	2,30 mg	2,30 mg
Dióxido de titanio	0,20 mg	0,24 mg
Talco	0,23 mg	0,23 mg
Azul brillante laca aluminica	0,04 mg	.-
Polietilenglicol 6000	0,23 mg	0,23 mg

Cada cápsula de Fenofibrato contiene:

Fenofibrato micronizado	200,00 mg
Excipientes:	
Laurilsulfato de sodio	6,60 mg
Almidón glicolato sódico	4,40 mg
Estearato de magnesio	2,20 mg
Lactosa	7,25 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,75 mg
Croscarmelosa sódica	11,70 mg
Peso contenido de la cápsula	233,30 mg
Composición de la cápsula de 100 mg, contiene:	
Gelatina	93,61 mg
Colorante FD & C Amarillo N° 6	2,78 mg
Colorante D & C Rojo N° 28	0,09 mg
Dióxido de titanio	3,52 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipolipemiante. Código ATC: C10BA

INDICACIONES

Esta indicado, junto con una dieta apropiada, para el tratamiento de la dislipemia en pacientes con dislipidemia mixta primaria (Fredickson Tipo II), o asociada a Síndrome Metabólico o hipercolesterolemia primaria con el objetivo de lograr una reducción de los niveles elevados de colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y un aumento del colesterol HDL.

RE-2023-103991890-APN-DTD#JGM

El tratamiento debe ser parte de un plan integral de dieta y ejercicio y, antes de comenzar el mismo, deben estudiarse y tratarse otras patologías o situaciones asociadas que contribuyan al cuadro dislipidémico, como el hipotiroidismo, la obesidad, el consumo excesivo de alcohol, la diabetes mellitus o el uso de otros fármacos que alteren el perfil metabólico.

El tratamiento debe instaurarse únicamente cuando ha fracasado el tratamiento no farmacológico higiénico-dietético y siempre que se considere necesario el uso de dos fármacos hipolipemiantes para lograr un adecuado control lipídico.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Durante el tratamiento con Rosuvastatina + Fenofibrato se debe advertir al paciente que debe realizar una dieta hipograsa para disminuir el colesterol y los triglicéridos. Las dosis de Rosuvastatina + Fenofibrato deberán ajustarse individualmente de acuerdo a las metas recomendadas para cada paciente, basadas en sus antecedentes clínicos y cardiovasculares, así como a su riesgo cardiovascular.

TANTO EL COMPRIMIDO RECUBIERTO DE ROSUVASTATINA COMO LA CÁPSULA DE FENOFIBRATO, DEBERÁN TOMARSE CONJUNTAMENTE 1 VEZ AL DÍA, ANTES O DESPUÉS DE LAS COMIDAS. La dosis inicial recomendada es 1 comprimido recubierto de 5 mg de Rosuvastatina + 1 cápsula de 200 mg de Fenofibrato.

Luego de 4 semanas de comenzado el tratamiento se deben monitorear los niveles de lípidos y ajustar la dosis según la respuesta y tolerancia.

La dosis máxima recomendada es 1 comprimido recubierto de 10 mg de Rosuvastatina + 1 cápsula de 200 mg de Fenofibrato.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal severa: Para pacientes con deterioro renal severo ($ClCr < 30 \text{ml/min/1,73m}^2$) que no estén recibiendo hemodiálisis, la dosis de Rosuvastatina debe iniciarse con 5 mg una vez al día y no debe exceder los 10 mg una vez al día. En la insuficiencia renal leve a moderada no se requiere ajuste de dosis de Rosuvastatina.

El Fenofibrato no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal severa. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada no se requiere ajuste de dosis del Fenofibrato.

Modo de administración: Corte el blister por la línea troquelada. Cada sección que separa tiene la dosis diaria de NODIS FENO, que consiste en 1 comprimido recubierto de Rosuvastatina + 1 cápsula de Fenofibrato. Luego de cortar el blister por la línea troquelada, ingiera con un vaso de agua, 1 comprimido recubierto de Rosuvastatina y 1 cápsula de Fenofibrato en una única toma por día, preferentemente por la noche luego de la cena, salvo mejor criterio médico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

ROSUVASTATINA

Mecanismo de Acción: La Rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima que limita la velocidad, la cual convierte la coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutarilo en mevalonato, un precursor para el colesterol. El sitio principal de acción de la Rosuvastatina es el hígado, el órgano blanco para reducir el colesterol.

La Rosuvastatina aumenta la cantidad de receptores LDL hepáticos sobre la superficie celular, mejorando la captación y catabolismo

RE-2023-103991890-APN-DTD#JGM

de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, por lo cual reduce la cantidad total de partículas VLDL y LDL.

Efectos Farmacodinámicos: Rosuvastatina reduce el colesterol LDL, el colesterol total y los triglicéridos elevados y aumenta el colesterol HDL. También reduce ApoB, C-no HDL, D-VLDL, VLDL-TG y aumenta ApoA-I.

Rosuvastatina también reduce las proporciones de C-LDL/C-HDL, C/C-HDL total y C-no HDL/C-HDL y ApoB/ApoA.

Una respuesta terapéutica de Rosuvastatina es evidente dentro de la primera semana de iniciar la terapia y el 90% de la respuesta máxima se obtiene por lo general en 2 semanas. La respuesta máxima por lo general se logra a las 4 semanas y se mantiene después de dicho período.

FENOFIBRATO

El Fenofibrato es una forma farmacéutica de alta biodisponibilidad que posibilita con la administración de una única dosis diaria, el mantenimiento de niveles plasmáticos estables.

El Fenofibrato aumenta la lipólisis y la eliminación de partículas ricas en triglicéridos por estimulación de la lipoprotein lipasa y por reducción de la producción de apolipoproteína C-3, uno de sus principales inhibidores. Como resultado de esta acción, se produce una disminución de las lipoproteínas de baja densidad, VLDL y LDL, y aumenta la fracción de colesterol HDL. De esta manera se reduce la relación colesterol total/colesterol HDL, con lo que mejora la distribución del colesterol plasmático. También se produce, concomitantemente, una disminución significativa de la trigliceridemia, del orden del 40-50%.

Al cabo de un tratamiento prolongado, se observa un incremento de las apolipoproteínas A1 (Apo A1) y Apo A2 y descenso de las Apo B, con la consiguiente mejoría de la relación Apo A1/Apo B, uno de los marcadores de riesgo aterogénico.

Por otra parte, el Fenofibrato presenta una acción uricosúrica, con lo cual genera una reducción de la uricemia, que suele encontrarse elevado en ciertas hiperlipoproteinemias.

Propiedades Farmacocinéticas

ROSUVASTATINA

Absorción: Las concentraciones plasmáticas máximas de Rosuvastatina se logran aproximadamente después de 5 horas de administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 20%.

Distribución: La Rosuvastatina es captada extensivamente a través del hígado, que es el sitio principal de la síntesis del colesterol y clearance de C-LDL.

El volumen de distribución de Rosuvastatina es de alrededor de 134 L. Aproximadamente el 90% de Rosuvastatina se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

Metabolismo: La Rosuvastatina posee un metabolismo limitado (del 10% aprox.) en especial en el metabolito N-desmetilo y el metabolito lactona. El metabolito N-desmetilo es aproximadamente un 50% menos activo que Rosuvastatina, mientras que la forma de lactona se considera clínicamente inactiva. Rosuvastatina representa más del 90% de la actividad del inhibidor de la HMG-CoA reductasa circulante.

Excreción: Aproximadamente el 90% de la Rosuvastatina se excreta como droga inalterada en las heces y la parte restante se excreta en la orina. La vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La vida media de eliminación no aumenta con dosis más elevadas.

RE-2023-103991890-APN-DTD#JGM

FENOFIBRATO

Absorción: El producto inalterado no se encuentra a nivel plasmático. El metabolito plasmático mayor es el ácido fenofíbrico. Se alcanza una concentración plasmática máxima al cabo de 5 horas de su ingestión.

La concentración plasmática media es del orden de 15 microgramos/ml para una posología de una cápsula de fenofibrato micronizado de 200 mg, equivalente a tres cápsulas de 67 mg.

Esta tasa es estable a lo largo de los tratamientos prolongados.

El ácido fenofíbrico está fuertemente asociado a la albúmina plasmática y puede desplazar las antivitaminas K de los lugares de fijación proteínicos y potenciar su efecto anticoagulante.

Semi-vida plasmática: La semi-vida plasmática de eliminación del ácido fenofíbrico es aproximadamente 20 horas.

Biotransformación y eliminación: La eliminación se realiza esencialmente por vía urinaria: 70% en 24 horas, 88% en 6 días, al final de los cuales alcanza el 93% de eliminación en orina y heces. El fenofibrato se elimina mayoritariamente en forma de ácido fenofíbrico y de su derivado glucuroconjugado.

Estudios cinéticos, después de dosis repetidas, permiten afirmar que el producto no se acumula.

El ácido fenofíbrico no se elimina en el curso de la hemodiálisis.

Datos preclínicos de seguridad

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 canales ERGh. Las reacciones adversas no descritas 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 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 para la reproducción 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.

Poblaciones especiales

Edad y sexo: No existe un efecto clínicamente relevante de la edad o sexo en la farmacocinética de la Rosuvastatina.

Insuficiencia renal: En un estudio llevado a cabo en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal leve a moderada no tuvo influencia sobre la concentración plasmática de la Rosuvastatina. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia severa (Clearance de creatinina <3 ml/min) presentaron un aumento de 3 veces la concentración plasmática en comparación con los voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: En un estudio con pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática, no hubo evidencia de aumento de exposición de la Rosuvastatina más que en los dos pacientes con enfermedad hepática más severa. En estos pacientes, la exposición sistémica aumentó por lo menos 2 veces en comparación con el resto de los pacientes.

RE-2023-103991890-APN-DTD#JGM

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

Polimorfismos genéticos: la disponibilidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida Rosuvastatina, implica a las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismos genéticos SLC01B1 (OATP1B1) o ABCG2 (BCRP) existe un riesgo de exposición aumentada a Rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLC01B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian con una mayor exposición (AUC) a Rosuvastatina en comparación con los genotipos SLC01B1 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 pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismos.

Población pediátrica: dos estudios farmacocinéticos con Rosuvastatina (administrada como comprimidos) en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 10 a 17 ó 6 a 17 años de edad (un total de 214 pacientes) demostraron que la exposición en pacientes pediátricos parece comparable o inferior que en los pacientes adultos. La exposición a Rosuvastatina fue predecible con respecto a la dosis y tiempo en un período de 2 años.

FENOFIBRATO

Los estudios de toxicidad crónica no presentaron datos relevantes en cuanto a la toxicidad específica del fenofibrato.

Los estudios de mutagenicidad del fenofibrato fueron negativos.

Se han observado a altas dosis, en ratas y ratones, tumores hepáticos atribuibles a la proliferación de peroxisomas. Estos cambios son específicos a los roedores, no habiéndose observado éstos en otras especies animales. No tienen relevancia para su uso terapéutico en humanos.

Estudios realizados en ratones, ratas y conejos no han puesto en evidencia ningún efecto teratogénico. Se han observado efectos de embriotoxicidad a las dosis de toxicidad materna. A altas dosis se observaron una prolongación del periodo de gestación y dificultades durante el alumbramiento. No se ha detectado ningún efecto sobre la fertilidad.

CONTRAINDICACIONES

ROSUVASTATINA

Rosuvastatina está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto,
- con enfermedad hepática activa incluyendo inexplicables elevaciones persistentes de transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que excedan 3 x el límite superior del normal,
- con miopatía,
- que reciben ciclosporina concomitante
- en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina
- en pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina
- durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados

RE-2023-103991890-APN-DTD#JGM

La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiólisis. Dichos factores incluyen:

- insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina - hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos
- pacientes de origen asiático
- uso concomitante de fibratos

FENOFIBRATO

- Disfunción hepática y renal severas. Hepatitis.
- Cirrosis biliar
- Litiasis vesicular preexistente.
- Hipersensibilidad a alguno de sus componentes.
- Reacciones conocidas de fotosensibilidad o fototoxicidad durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno
- Pancreatitis aguda o crónica, con la excepción de pancreatitis aguda debida a hipertrigliceridemia severa
- No debe utilizarse en niños, embarazo ni lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El tratamiento combinado de estatinas, incluida la Rosuvastatina, con fibratos, incluido el Fenofibrato, debe realizarse únicamente cuando el beneficio de la asociación en el tratamiento del perfil lipídico del paciente supere los riesgos de la combinación de ambos medicamentos. Si bien los estudios de interacciones entre Rosuvastatina y Fenofibrato o sus metabolitos no han mostrado interacciones de relevancia clínica, existen reportes de miopatías asociadas a las estatinas y a los fibratos, así como reportes de aumento del riesgo de rabdomiólisis con el uso de otros fibratos y estatinas. Por ello, en caso de utilizar esta asociación se recomienda monitorear signos de toxicidad muscular como mialgias o elevación de la creatina-fosfocinasa (CPK) y advertir al paciente que ante la aparición de dolores musculares debe suspender en forma inmediata el tratamiento y consultar al médico. También se debe suspender el tratamiento ante un aumento significativo de los niveles de CPK independientemente, aunque el paciente no tenga síntomas musculares.

ROSUVASTATINA

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol y/o tienen un antecedente de enfermedad hepática. Se recomienda que los análisis de la función hepática se realicen antes y 3 meses después del inicio del tratamiento con Rosuvastatina. Rosuvastatina debe discontinuarse o reducirse la dosis, si el nivel de transaminasas séricas es superior a 3 veces el límite superior del normal.

Efectos musculoesqueléticos: Se han informado casos de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda debido a mioglobinuria con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina. Estos riesgos pueden ocurrir con cualquier nivel de dosificación, pero aumentan con la dosis más alta (40 mg). Rosuvastatina se debe prescribir con cuidado en pacientes con factores que tienen

RE-2023-103991890-APN-DTD#JGM

predisposición a la miopatía, tal como, el deterioro renal, edad avanzada (>65 años) e hipotiroidismo tratado inadecuadamente.

Durante el tratamiento: Se le debe solicitar a los pacientes que informen inmediatamente si sienten dolor muscular o debilidad inexplicable, en especial si está asociado con malestar o fiebre. Los niveles CPK deben medirse en estos pacientes. La terapia con Rosuvastatina debe discontinuarse si los niveles de CPK son marcadamente elevados o si, sobre fundamentos clínicos, se diagnostica o se sospecha miopatía.

En los ensayos con Rosuvastatina no hubo evidencia de aumento de los efectos sobre el músculo esquelético en la pequeña cantidad de pacientes tratados con Rosuvastatina y terapia concomitante. Sin embargo, se observó un aumento en la incidencia de la miositis y miopatía en pacientes que recibieron otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibríco incluyendo gemfibrozil, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos de tipo azol, inhibidores de proteasa y antibióticos macrólidos (ver Efectos Indeseables).

Medida de la 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 (>5xLSN) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK >5xLSN, no se deberá iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento: Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rabdomiólisis, tales como:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- edad > 70 años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos
- 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 (>5xLSN) no se deberá iniciar el tratamiento.

Efectos hepáticos: Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática. Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se debe interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe

RE-2023-103991890-APN-DTD#JGM

ser tratada antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina.

Raza: Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos.

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 en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de rosuvastatina.

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 glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC>30kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

Población pediátrica: El estudio del crecimiento lineal (altura), peso, IMC (índice de masa corporal) y las características secundarias de la madurez sexual, según los estadios de Tanner en población pediátrica de 10 a 17 años de edad tratados con rosuvastatina está limitado a un periodo de dos años. En un estudio de 2 años de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual (ver Sección 5.1). En un ensayo clínico de niños y adolescentes a los que se les administró rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK >10x LSN y aumento de los síntomas musculares tras el ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos observados en los ensayos clínicos realizados en adultos.

Reacciones adversas cutáneas severas: Se han reportado reacciones adversas cutáneas severas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que podrían ser potencialmente de riesgo de vida o fatal. En el momento de la prescripción, debería advertirse a los pacientes acerca de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas y ser monitoreados de cerca. En caso de que aparezcan signos y síntomas sugestivos de esta reacción deberá suspenderse la medicación inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo. El tratamiento con Rosuvastatina no debería restablecerse en ningún momento en los pacientes que han desarrollado SSJ o DRESS. (Farmacovigilancia)

Advertencia sobre excipientes: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no

RE-2023-103991890-APN-DTD#JGM

deben tomar este medicamento.

FENOFIBRATO

Función hepática: Se han reportado aumentos en los niveles de transaminasa en algunos pacientes. En la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios, menores y asintomáticos. Se recomienda monitorizar los niveles de transaminasas cada 3 meses durante los primeros 12 meses de tratamiento. Se debe prestar atención a los pacientes que desarrollen incrementos de los niveles de transaminasa y el tratamiento debe discontinuarse si los niveles de ASAT y ALAT aumentan más de tres veces sobre el límite superior del rango normal o 100UI.

Pancreatitis: Se ha observado la aparición de pancreatitis en pacientes en tratamiento con fenofibrato (ver sección 4.3 y 4.8). Este acontecimiento puede ser el resultado de una falta de eficacia en pacientes con una hipertrigliceridemia grave, de un efecto directo del fármaco, o de un fenómeno secundario en el cual interviene la formación de cálculos biliares o sedimentos con obstrucción del conducto biliar común.

Miopatía: Se han observado bajo la administración de fibratos y otros hipolipemiantes, casos de toxicidad muscular, incluyendo raramente casos de rabdomiolisis. La incidencia de estos trastornos aumenta en caso de hipoalbuminemia e insuficiencia renal previa. Se sospechará toxicidad muscular en pacientes que presenten mialgia difusa, miositis, calambres, y debilidad muscular y/o elevaciones marcadas de CPK (superiores a 5 veces el valor normal). En tales casos, se suspenderá el tratamiento con fenofibrato.

El riesgo de desarrollar rabdomiolisis puede aumentar en pacientes predispuestos a miopatías y/o rabdomiolisis, incluyendo a mayores de 70 años, historial personal o familiar de trastornos musculares hereditarios, insuficiencia renal, hipotiroidismo y a los que ingieren grandes cantidades de alcohol. Deberá tenerse especial precaución con estos pacientes y sopesar cuidadosamente la relación entre los posibles beneficios y los riesgos de la terapia con fenofibrato.

El riesgo de toxicidad muscular puede aumentar cuando el medicamento se administra en asociación con otros fibratos o con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, especialmente en caso de existir trastornos musculares anteriores. En consecuencia, la co-prescripción de fenofibrato con estatinas deberá reservarse a aquellos pacientes que presenten una grave dislipidemia asociada a un alto riesgo cardiovascular, pero sin antecedentes de afecciones musculares. Esta combinación terapéutica se usará con precaución y se vigilará atentamente cualquier signo de toxicidad muscular.

Para los pacientes hiperlipidémicos que estén tomando estrógenos o anticonceptivos que contengan estrógenos debería averiguarse si la hiperlipidemia es de naturaleza primaria o secundaria (por el posible incremento de los valores lipídicos causados por la ingesta de estrógenos).

Función renal: está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal. Fenofibrato debe utilizarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada de 30 a 59 mL/min/1.73m².

Se han reportado aumentos reversibles en los niveles de creatinina sérica en pacientes que recibieron monoterapia con fenofibrato o coadministrado con estatinas. Los aumentos del nivel de creatinina sérica se mantuvieron generalmente estables en el tiempo, no hay evidencias de los continuos aumentos de la creatinina sérica con la terapia a largo plazo y tienden a volver al nivel basal después de la suspensión del tratamiento.

RE-2023-103991890-APN-DTD#JGM

Durante los ensayos clínicos, el 10% de los pacientes tenían un aumento de la creatinina a nivel basal mayor de 30 mmol / L con la administración conjunta fenofibrato y simvastatina frente al 4,4% con monoterapia con estatinas. 0,3% de los pacientes que recibieron la coadministración tuvo aumentos clínicamente relevantes de la creatinina a los valores > 200 mmol / L. El tratamiento debe ser interrumpido cuando el nivel de creatinina es de 50% por encima del límite superior normal. Se recomienda que la creatinina se mida durante los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento y periódicamente a partir de entonces.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

ROSUVASTATINA

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina

Inhibidores de proteínas transportadoras: la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía.

Gemfibrozil y otros medicamentos reductores del colesterol: El uso concomitante de Rosuvastatina y gemfibrozil produjo un aumento de 2 veces en $C_{\text{máx}}$ y AUC de Rosuvastatina (ver Posología y Modo de Administración).

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos. Estos pacientes deben iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

Ciclosporina: Durante el tratamiento concomitante de Rosuvastatina y ciclosporina, los niveles plasmáticos de Rosuvastatina fueron en promedio 7 veces mayores a los observados en voluntarios sanos (ver Contraindicaciones). La administración concomitante de Rosuvastatina y ciclosporina no afectó las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

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 (ver las secciones).

Ezetimiba: el uso concomitante de rosuvastatina 10 mg con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos. Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de

RE-2023-103991890-APN-DTD#JGM

reacciones adversas, entre rosuvastatina y ezetimiba.

Antiácido: La administración simultánea de Rosuvastatina con una suspensión de antiácido que contiene hidróxido de magnesio y aluminio, produjo una disminución en la concentración plasmática de Rosuvastatina de aproximadamente 50%. Este efecto se redujo cuando el antiácido se administró 2 horas después de la Rosuvastatina. La relevancia clínica de esta interacción no ha sido estudiada.

Enzimas del citocromo P450: Los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que la Rosuvastatina no es un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la Rosuvastatina es un sustrato pobre para estas isoenzimas. No se han observado interacciones entre Rosuvastatina y fluconazol (inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4) o ketoconazol (inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

Eritromicina: El uso concomitante de Rosuvastatina y eritromicina produjo una disminución del 20% en el AUC y una disminución del 30% en la C_{máx} de la Rosuvastatina. Esta interacción puede producirse por el aumento en la motilidad intestinal causada por la eritromicina.

Ticagrelor: Ticagrelor puede ocasionar insuficiencia renal y puede afectar la excreción renal de Rosuvastatina, incrementando el riesgo de acumulación de Rosuvastatina. En algunos casos, la administración concomitante de Ticagrelor y Rosuvastatina llevó a una disminución de la función renal, rabdomiólisis e incremento del valor de CPK (creatin fosfoquinasa). Se recomienda control con prueba de función renal y CPK mientras se utilicen Ticagrelor y Rosuvastatina en forma concomitante. (Farmacovigilancia)

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver Tabla 1): Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis de rosuvastatina. 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 a 40 mg de rosuvastatina al día 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 de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; en orden decreciente de magnitud) en los ensayos clínicos publicados:

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la Rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 veces
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces
Simeprevir 150 mg 1 vez del día, 7 días	10 mg, dosis única	↑ 2,8 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 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces

RE-2023-103991890-APN-DTD#JGM

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 a 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	100 mg, 1 vez al día, 14 días	↑ 1,4 veces**
Ezetimiba 10 mg 1 vez al día, 14 días	10 mg, 1 vez al día, 14 dosis	↑ 1,2 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 3 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%
Regorafenib 160 mg, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	↑ 3,8 - veces
Velpastasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	↑ 2,7 - veces
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	↑ 2,6 - veces
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 2,3 - veces
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	5 mg una vez al día, 7 días	↑ 2,2 - veces

*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia. El aumento se indica como "↑", sin cambios como "↔", disminución como "↓".

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

RE-2023-103991890-APN-DTD#JGM

significativa.

Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente:

Antagonistas de la Vitamina K: Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o aumento de la dosificación de rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con antagonistas de la vitamina K (ejemplo warfarina) puede producir un aumento del RIN. La discontinuación o reducción de la dosificación de rosuvastatina puede producir una disminución del RIN. En tales situaciones, se desea un monitoreo adecuado de RIN.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada.

Otros medicamentos:

Digoxina: De acuerdo con los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con la digoxina.

Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía incluyendo rhabdomiólisis puede verse incrementado por la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámico, farmacocinético o ambos) es desconocido. Se han notificado casos de rhabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, deberá suspenderse el tratamiento con rosuvastatina mientras dure el tratamiento con ácido fusídico.

Población pediátrica: solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica.

Fertilidad, embarazo y lactancia

La Rosuvastatina no debe utilizarse durante el embarazo o período de lactancia debido a que la seguridad de rosuvastatina durante el embarazo y período de lactancia no se ha establecido.

Las mujeres con potencial fértil deben usar medidas anticonceptivas adecuadas. Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa es superior al beneficio del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan evidencia limitada sobre toxicidad reproductiva. Si una paciente queda embarazada durante el uso de este producto, el tratamiento debe discontinuarse inmediatamente. La rosuvastatina se excreta en la leche de las ratas. No existen datos con respecto a la excreción en la leche materna humana.

FENOFIBRATO

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Otros fibratos o inhibidores de la HMG CoA-reductasa (estatinas): Riesgo aumentado de toxicidad muscular (miopatía).

Anticoagulantes orales: Aumenta el riesgo de sangrado, por desplazamiento de su unión a las proteínas plasmáticas. La dosis de

RE-2023-103991890-APN-DTD#JGM

anticoagulante deberá reducirse durante el tratamiento conjunto y se deberá monitorear cuidadosamente el valor del tiempo de protrombina.

Inhibidores de la HMG CoA-reductasa (estatinas): El uso combinado con estatinas, puede aumentar el riesgo de daño muscular. Si bien no se han encontrado interacciones específicas clínicamente relevantes en los estudios con Rosuvastatina, hay reportes con el uso de fibratos y otras estatinas. Monitorear estrechamente signos de toxicidad muscular y los niveles de creatina-fosfoquinasa (CPK) durante el tratamiento combinado y suspender el mismo ante sospecha de miopatía.

Fenitoína, tolbutamida: Pueden aumentar sus niveles plasmáticos por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas.

Ciclosporina: Se han observado algunos casos graves de deterioro de la función renal, aunque reversibles, durante el tratamiento concomitante de fenofibrato y ciclosporina. Se controlará pues con especial atención la función renal de estos pacientes y se suspenderá el tratamiento con fenofibrato en caso de grave alteración de los parámetros biológicos.

Teratogénesis: Se demostró efecto embriotóxico y teratogénico en los estudios realizados en animales utilizando dosis varias veces superiores a la dosis máxima recomendada para humanos.

Embarazo: Dado su potencial embriotóxico y teratogénico, no debe ser empleado durante el período de gestación.

Lactancia: El Fenofibrato no debe ser utilizado durante la lactancia, ya que se ha demostrado su potencial tumorigénico en estudios con animales. El médico debe decidir si discontinúa el tratamiento o suspende la lactancia.

Pediatría: No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la droga en niños, por lo que no se aconseja su empleo en pediatría.

EFFECTOS COLATERALES Y SECUNDARIOS

Entre los eventos adversos más frecuentes se encuentran:

Síntomas generales: Dolor abdominal, dolor lumbar, cefalea, astenia y síndrome pseudogripal.

Musculoesqueléticos: Ocasionalmente mialgias; muy infrecuentemente miositis, elevación de la CPK y rabdomiólisis. Estos fenómenos son más frecuentes en pacientes con insuficiencia renal previa y generalmente revierten con la suspensión del tratamiento.

Digestivos: Trastornos en la función hepática (que lleva a la suspensión del tratamiento al 2% de los pacientes), diarrea, náuseas y constipación. Los pacientes presentan riesgo de desarrollar litiasis biliar.

Respiratorios: Trastornos respiratorios y rinitis.

Neurológicos: Muy infrecuentemente fatiga, debilidad, somnolencia y mareos.

Piel: Fotosensibilidad. Raramente urticaria, prurito y rash cutáneo.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

No se espera que Rosuvastatina afecte la capacidad de conducir o utilizar maquinarias.

Reacciones Adversas

ROSUVASTATINA

Los eventos adversos observados con Rosuvastatina son por lo general leves y transitorios.

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($> 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muy

RE-2023-103991890-APN-DTD#JGM

raros (>1/10.000)

Tabla 2. Reacciones adversas basadas en la información obtenida de estudios clínicos y la experiencia post-comercialización

Órgano o Sistema	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras	Muy Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la Sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema		
Trastornos endocrinos	Diabetes Mellitus (1)				
Trastornos psiquiátricos					Depresión
Trastornos del Sistema nervioso	Cefalea Mareos			Polineuropatía Pérdida de memoria	Neuropatía periférica Alteraciones del sueño (insomnio y pesadilla)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Tos Disnea
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Nauseas Dolor abdominal		Pancreatitis		Diarrea
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las transaminasas hepáticas	Ictericia Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Exantema Urticaria			<u>Síndrome de Stevens Johnson</u> <u>Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)</u>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia		Miopatía (incluida miositis) Rabdomiolisis Síndrome tipo lupus Rotura muscular	Artralgia	Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario
Trastornos renales y urinarios				Hematuria	

RE-2023-103991890-APN-DTD#JGM

Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia				Edema

(1) La frecuencia 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).

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

Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS): Frecuencia desconocida.

Efectos musculoesqueléticos: 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 ($>5 \times \text{LSN}$), 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.

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.

Población pediátrica: 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 cinasa $>10 \times \text{LSN}$ 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.

FENOFIBRATO

Las frecuencias se han definido de la siguiente forma:

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 ($\geq 1/10,000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Órgano o Sistema	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras	Muy Raras
------------------	------------	-----------------	-------	-----------

RE-2023-103991890-APN-DTD#JGM

Trastornos de la sangre y del sistema sanguíneo			Disminuciones leves de las tasas de hemoglobina y leucocitos	
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos vasculares		Tromboembolismo (tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda) *.		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Neumopatías intersticiales
Trastornos gastrointestinales	Trastornos digestivos, gástricos o intestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia) de moderada intensidad	Pancreatitis*		
Trastornos hepatobiliares	Se ha observado en algunos pacientes elevaciones moderadas del nivel de las transaminasas séricas, pero raramente interfieren con el tratamiento	Se ha informado del desarrollo de cálculos biliares		Se han dado muy raramente episodios de hepatitis. En caso de aparición de síntomas indicativos de hepatitis (tales como ictericia, prurito) se deben realizar nuevos análisis clínicos para su confirmación y se suspenderá el tratamiento con fenofibrato si fuese necesario

RE-2023-103991890-APN-DTD#JGM

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos	Reacciones como eritemas, pruritos, urticaria o reacciones de fotosensibilidad		Alopecia	Fotosensibilidad cutánea con eritema, formación de vesículas o nódulos de las partes de la piel expuestas a los rayos solares o a la luz UV artificial (lámparas solares) en casos individuales (incluso varios meses después de la suspensión del tratamiento)
Trastornos musculares, de los tejidos conjuntivos y de los huesos			Toxicidad muscular (mialgia difusa, miositis, calambres musculares y debilidad muscular)	Rabdomiolisis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Astenia sexual	
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración			Fatiga	
Exploraciones complementarias			Incrementos en creatinina y úrea sérica, los cuales son generalmente débiles	

* En el estudio FIELD, ensayo controlado aleatorio con placebo realizado con 9795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observó un aumento de casos de pancreatitis, estadísticamente significativo, en los pacientes tratados con fenofibrato versus los pacientes tratados con placebo (0,8% versus 0,5%; p = 0,031). En el mismo estudio, se observó un aumento en la incidencia de embolismo pulmonar, estadísticamente significativo (0,7% en el grupo placebo versus 1,1% en el grupo fenofibrato; p = 0,022) y un aumento de trombosis venosa profunda, estadísticamente no significativo (placebo: 1,0 % [48/4900 pacientes] versus fenofibrato 1.4% [67/4895 pacientes]; p = 0,074).

RE-2023-103991890-APN-DTD#JGM

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 321 5555 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un tratamiento específico en el caso de sobredosis, el paciente debe tratarse sintomáticamente y se deben instituir medidas de soporte, según sea necesario. La función hepática y los niveles CK deben monitorearse. Es improbable que la hemodiálisis sea beneficiosa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/9247

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIÓN

NODIS FENO 5/200: Envases con 30 comprimidos recubiertos de Rosuvastatina 5 mg + 30 cápsulas de Fenofibrato 200 mg.

NODIS FENO 10/200: Envases con 30 comprimidos recubiertos de Rosuvastatina 10 mg + 30 cápsulas de Fenofibrato 200 mg.

CONSERVAR EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Laboratorios Temis Lostaló S.A.,
Zepita 3178 (C1285ABF) C.A.B.A., República Argentina
Director Técnico: Dr. Pablo Stahl - Farmacéutico

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE ROSUVASTATINA: CERTIFICADO N° 52.107

CÁPSULAS DE FENOFIBRATO: CERTIFICADO N° 54.136

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:/..../....

RE-2023-103991890-APN-DTD#JGM



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. NODISFENO EX-2022-133124242- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.05 13:50:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.05 13:50:45 -03:00