



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-137503509-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2023-137503509-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS IVAX Argentina S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ARTOMEY DUO / ROSUVASTATINA – EZETIMIBA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ROSUVASTATINA (COMO ROSUVASTATINA CÁLCICA) 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg - EZETIMIBA 10 mg; aprobada por Certificado N° 51199.

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 modificatorias.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS IVAX Argentina S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ARTOMEY DUO / ROSUVASTATINA – EZETIMIBA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ROSUVASTATINA (COMO ROSUVASTATINA CÁLCICA) 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg - EZETIMIBA 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-06489068-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-06489162-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51199, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos.

Cumplido, archívese.

EX-2023-137503509-APN-DGA#ANMAT

Js

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.01.24 14:16:31 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.24 14:16:33 -03:00



PROYECTO DE FOLLETO INTERNO

“ ARTOMEY DUO “

ROSUVASTATINA Comprimidos recubiertos 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg.

EZETIMIBA Comprimidos 10 mg.

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

Cada comprimido recubierto contiene:	x 5mg	x 10 mg	x 20 mg	x 40 mg
Núcleo:				
Rosuvastatina (como Rosuvastatin cálcico)	5,00 mg	10,00 mg	20,00 mg	40,00 mg.
Crospovidona	6,00 mg	6,00 mg	12,00 mg	12,00 mg.
Lactosa	66,00 mg	63,00 mg	126,00 mg	112,00 mg.
Celulosa microcristalina	36,79 mg	34,58 mg	69,17 mg	62,33 mg.
Fosfato de calcio	15,00 mg	15,00 mg	30,00 mg	30,00 mg
Estearato de magnesio	1,50 mg	1,50 mg	3,00 mg	3,00 mg.
Almidón glicolato de sodio	3,00 mg	3,00 mg	6,00 mg	6,00 mg.
Lauril sulfato de sodio	1,50 mg	1,50 mg	3,00 mg	3,00 mg.
Almidón pregelatinizado	15,00 mg	15,00 mg	30,00 mg	30,00 mg.
Cubierta:				
Opadry II 85 F28751	4,50 mg	4,50 mg	9,00 mg	9,00 mg.
Laca aluminica amarillo ocase	0,058 mg	0,058 mg	0,115 mg	0,115 mg.
Laca aluminica rojo punzó 4R	0,023 mg	0,023 mg	0,046 mg	0,046 mg.

Cada comprimido contiene:

Ezetimiba	10,00 mg
Croscarmelosa sódica	8,00 mg
Lactosa	35,00 mg
Povidona K30 (PVP)	4,00 mg
Almidón pregelatinizado	30,00 mg
Avicel Ph 101 FMC	8,90 mg
Lauril sulfato de sodio	2,00 mg
Poloxamer (Kollipor p407)	0,10 mg
Dioxido de silicio coloidal	1,00 mg
Ácido estearico	1,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Hipolipemiente.

Código ATC: C10BA06

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Farmacodinamia - Mecanismo de acción:

Rosuvastatina:

Rosuvastatina pertenece al grupo farmacoterapéutico de los inhibidores de la enzima 3-hidroxi-metilglutaril-CoA reductasa (HMG - CoA reductasa). Rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG - CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3 - hidroxi - 3 - metilglutaril coenzima A a mavalonato, un precursor del colesterol.



Los estudios *in vivo* en animales y los estudios *in vitro* en cultivos de células animales y humanas han demostrado que rosuvastatina tiene una elevada penetración en el hígado y ejerce un efecto selectivo sobre este órgano efector, que resulta el órgano blanco mediante el cual se logra la reducción del colesterol. En los estudios *in vivo* e *in vitro*, rosuvastatina produce sus efectos modificadores de los lípidos mediante dos mecanismos. Primero, aumenta el número de receptores hepáticos de LDL-C en la superficie celular para promover la captación y el catabolismo de LDL-C. En segundo lugar, rosuvastatin inhibe la síntesis hepática de VLDL reduciendo la cantidad total de partículas de VLDL y LDL.

Ezetimiba:

El Ezetimiba es un compuesto reductor de lípidos que inhibe selectivamente la absorción intestinal de colesterol y fitoesteroles relacionados.

En estudios clínicos se ha demostrado que el Ezetimiba reduce el CT, LDL - C, triglicéridos (TG) y la Apo B incrementando al mismo tiempo las lipoproteínas de alta densidad (HDL - C) en pacientes con hipercolesterolemia.

La administración de Ezetimiba juntamente con un inhibidor de la HMG - CoA reductasa es efectiva para mejorar el perfil lipídico, incluso más allá del efecto de cada una de estas drogas por separado. No ha sido establecido el efecto del Ezetimiba sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular, tanto administrado solo como en combinación con un inhibidor de la HMG - CoA reductasa. El Ezetimiba reduce el colesterol sérico mediante la inhibición de la absorción del colesterol dietario en el intestino delgado. En algunos estudios clínicos se ha observado que la inhibición de la absorción intestinal de colesterol resultó un 54% superior a la del placebo. El Ezetimiba carece de un efecto clínico importante sobre las concentraciones plasmáticas de vitaminas liposolubles y no inhibe la síntesis de hormonas esteroides adrenocorticales. El Ezetimiba no inhibe la síntesis de colesterol hepático ni incrementa la excreción de ácidos biliares. En cambio, el Ezetimiba se localiza y parece actuar sobre el borde en cepillo de las células del intestino delgado inhibiendo la absorción del colesterol y disminuyendo la entrega de colesterol intestinal al hígado. Este mecanismo genera una reducción de los depósitos hepáticos del colesterol incrementando el clearance de colesterol de la sangre. Así este mecanismo de acción es complementario con el de los inhibidores de la HMG - CoA reductasa.

Farmacocinética

Rosuvastatina:

Absorción:

En los estudios de farmacología clínica en el ser humano, las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzaron de 3 a 5 horas después de la administración oral. Tanto la concentración plasmática máxima de rosuvastatin (C_{max}) como el área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo (AUC), aumentaron de manera aproximadamente proporcional a la dosis de rosuvastatin. La biodisponibilidad absoluta de rosuvastatin es de aproximadamente un 20%. La administración de rosuvastatina con alimentos no tuvo ningún efecto en el AUC.

El AUC de rosuvastatin no varía al administrarlo por la mañana o por la noche.

Distribución:

El volumen medio de distribución de Rosuvastatina en estado estable es aproximadamente de 134 litros. Rosuvastatina se une en un 88% a las proteínas



plasmáticas, sobre todo a la albúmina. Esta unión es reversible e independiente de las concentraciones plasmáticas.

Metabolismo:

El metabolismo de Rosuvastatina es limitado; aproximadamente un 10% de una dosis radiactiva se recupera en forma de metabolitos. El principal metabolito es N-desmetil-rosuvastatina que se forma principalmente por el citocromo P450 2C9, y los estudios *in vitro* han demostrado que N-desmetil-rosuvastatina posee aproximadamente entre una sexta parte y la mitad de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa del compuesto original. En total, el compuesto original representa más del 90% de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma.

Excreción.

Después de la administración oral, rosuvastatina y sus metabolitos se excretan principalmente en las heces (90%). La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de rosuvastatin es de aproximadamente 19 horas. Después de una dosis intravenosa, aproximadamente el 28% del medicamento se elimina del organismo por la vía renal y el 72% por la vía hepática

Raza: Un análisis farmacocinético poblacional no reveló diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes entre los grupos de pacientes caucásicos, hispanoamericanos y de raza negra o afrocaribeña. Sin embargo, los estudios farmacocinéticos, incluido uno realizado en los Estados Unidos, han demostrado una elevación de aproximadamente 2 veces la mediana de la exposición (AUC y C_{max}) en individuos asiáticos en comparación con el grupo de control caucásico.

Sexo: No se han observado diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina entre hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada: No se han observado diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina entre las poblaciones de edad avanzada (≥ 65 años) y de menor edad.

Insuficiencia renal: La insuficiencia renal leve a moderada ($CL_{cr} \geq 30$ ml/min/1,73 m²) no tuvo ninguna influencia sobre las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina aumentaron en un grado clínicamente significativo (aproximadamente 3 veces) en los pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{cr} < 30$ ml/min/1,73 m²) no hemodializados en comparación con voluntarios sanos ($CL_{cr} > 80$ ml/min/1,73 m²).

Hemodiálisis: Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en estado estacionario en los pacientes sometidos a hemodiálisis crónica, fueron aproximadamente 50% mayores que las de los voluntarios sanos con una función renal normal.

Insuficiencia hepática: En pacientes con una hepatopatía alcohólica crónica, las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina aumentaron moderadamente. Los pacientes clase A de Child-Pugh tuvieron aumentos de la C_{max} y el AUC del 60% y 5%, respectivamente, en comparación con los pacientes con una función hepática normal. Los pacientes clase B de Child-Pugh tuvieron aumentos de la C_{max} y el AUC del 100% y 21%, respectivamente, en comparación con los pacientes con una función hepática normal.

Intolerancia a la lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de Lapp Lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa, no debieran tomar esta medicación.

Ezetimibe:

Absorción.



Luego de su administración oral Ezetimiba es absorbido y conjugado extensamente a un compuesto glucurónido fenólico farmacológicamente activo (Ezetimiba - glucurónido). Luego de una única dosis de 10 mg las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de Ezetimibe oscilan entre 3.4 a 5.5 ng/ml y son alcanzadas en un lapso de 4 a 12 horas (T_{max}). Ezetimiba -glucurónido alcanza un C_{max} promedio de 45 a 71 ng/ml con un T_{max} de 1 a 2 horas. Estos parámetros farmacocinéticos varían proporcionalmente entre las dosis de 5 a 20 mg de la droga. La administración de alimentos junto con el Ezetimiba no modifica la absorción de la droga incrementándose un 38% la C_{max} con alimentos grasos. Ezetimiba puede ser administrado con alimentos y en ayunas.

Distribución.

Ezetimiba tiene una biodisponibilidad variable; el coeficiente de variación basado en la variabilidad interindividual resulta en un 35 a 60 % de los valores del área bajo la curva (AUC). Ezetimiba y Ezetimiba - glucurónido presentan una elevada tasa de unión (> 90%) a las proteínas plasmáticas. Ezetimiba y Ezetimiba - glucurónido son los compuestos más importantes detectados en el plasma constituyendo 10 a 20% y 80 a 90% del total de la droga en plasma respectivamente. El perfil de concentración plasmática en función del tiempo presenta múltiples picos sugiriendo una recirculación enterohepática.

Metabolismo.

El Ezetimiba es metabolizado primariamente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con glucurónido.

Excreción.

Es excretado a través de la vía biliar y renal. Tanto Ezetimiba como Ezetimiba - glucurónido son eliminados lentamente del plasma con una vida media aproximada a las 22 hs para ambos. Ezetimiba es el componente más importante encontrado en las heces y representa el 69% de la dosis administrada mientras que el Ezetimiba - glucurónido es el componente encontrado en orina y representa el 9% de la dosis administrada.

Poblaciones especiales: en estudios clínicos de dosis repetidas de 10 mg diarios de Ezetimiba se producen concentraciones plasmáticas de dicha droga alrededor de 2 veces más elevadas en ancianos voluntarios sanos (\geq a 65 años) que en sujetos jóvenes. Los parámetros farmacocinéticos de Ezetimiba en adolescentes de 10 a 18 años resultan similares a los de los adultos. En estudios de dosis repetidas de 10 mg diarios las concentraciones plasmáticas de Ezetimiba resultaron ligeramente más elevadas (> del 20%) en mujeres que en hombres.

Insuficiencia hepática: luego de una única dosis de 10 mg de Ezetimiba el AUC para Ezetimiba total resultó 1,7 veces más elevada en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Score 5 a 6) en comparación con sujetos sanos. En estudios de dosis múltiple de 10 mg diarios en pacientes con moderada insuficiencia hepática el AUC para Ezetimiba total y Ezetimiba se incrementó aproximadamente 4 veces en comparación con los sujetos sanos.

Los valores de AUC para Ezetimiba total y Ezetimiba se incrementaron aproximadamente 3-4 veces y 5-6 veces respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Score 7 a 9) o severa (Child-Pugh Score 10 a 15). Debido a que no se conocen los efectos del aumento de la exposición al Ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda el uso de dicha droga en estos pacientes. (ver ADVERTENCIAS).

Insuficiencia renal: luego de una única dosis de 10 mg de Ezetimiba administrada a pacientes con enfermedad renal severa (Clearance de creatinina \leq 30 ml/min/1,73 m²) los



valores promedio de AUC para Ezetimiba total, Ezetimiba-glucurónido y Ezetimiba, fueron aproximadamente 1,5 veces más elevados que los observados en sujetos sanos.

INDICACIONES:

Rosuvastatina:

Hiperlipidemia primaria y dislipidemia mixta

Rosuvastatina está indicado en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta (Fredrickson tipo IIa y IIb respectivamente), como tratamiento adjunto a una dieta apropiada para reducir los niveles séricos elevados de LDL-colesterol (LDL-C), colesterol total (CT), ApoB, colesterol no HDL y triglicéridos (TG), y aumentar los niveles séricos de colesterol-HDL (HDL-C).

Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota

Rosuvastatina está indicado para reducir los niveles séricos de CT, LDL-C, y ApoB en adolescentes varones y mujeres (con al menos 1 año de evolución desde la menarca) y edades comprendidas entre 10 y 17 años, que padezcan hipercolesterolemia familiar homocigota y cuando a pesar de una dieta apropiada mantienen niveles de LDL-C > 190 mg/dL o LDL-C > a 160 mg/dL junto a una historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura o dos o más factores de riesgo cardiovascular.

Hipertrigliceridemia

Rosuvastatina está indicado como terapia adjunta a una dieta apropiada para el tratamiento de pacientes con hipertrigliceridemia presente en la dislipidemia tipo IV de Fredrickson.

Disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo III)

Rosuvastatina está indicado como terapia adjunta a una dieta apropiada para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (Fredrickson tipo III)

Hipercolesterolemia familiar homocigota

Rosuvastatina está indicado como terapia adjunta a otros tratamientos hipolipemiantes (como por ejemplo al aféresis de LDL-C) o como monoterapia si tales tratamientos no estuvieran disponibles, para reducir los niveles séricos elevados de LDL-C, CT y ApoB en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Retraso de la progresión de la aterosclerosis

Rosuvastatina está indicado como terapia adjunta a una dieta apropiada para retrasar la progresión de las lesiones vasculares ateroscleróticas en pacientes adultos, como parte de la estrategia terapéutica destinada a reducir el CT y el LDL-C a valores objetivo.

Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

En individuos sin enfermedad cardíaca coronaria clínicamente evidente pero con incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular basado en la edad (≥ 50 años en hombres y ≥ 60 años en mujeres), PCR ultrasensible ≥ 2 mg/dL, y la presencia adicional de al menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular tal como hipertensión, bajos niveles de HDL-C, tabaquismo, o historia familiar de enfermedad cardíaca coronaria prematura, rosuvastatina está indicado para:

- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular
- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de procedimiento de revascularización arterial

Limitaciones de uso

Rosuvastatina no ha sido estudiado en hiperlipidemias Fredrickson tipo I y V.

Ezetimiba: está indicado en combinación con inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG - CoA reductasa) junto con una dieta apropiada para la reducción del CT, LDL-C y la Apo B en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar).

Hipercolesterolemia familiar homocigota: la combinación de Ezetimiba con inhibidores de la HMG - CoA reductasa (Rosuvastatina, atorvastatina) está indicada para la reducción de CT y LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como terapia adjunta a otros tratamientos reductores de lípidos (aféresis de LDL) o en el caso de que tales tratamientos no estén disponibles.

Una dieta restringida en grasas y colesterol debe complementarse con agentes que alteran los lípidos sólo cuando no se alcancen los efectos necesarios con la dieta y otras medidas no farmacológicas (ver National Cholesterol Education Program Guidelines [NECP] – [Pautas del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol], resumido en la tabla 1).

Tabla 1. Pautas para el tratamiento del NCEP: metas de LDL - C y niveles para el empleo de los cambios terapéuticos del estilo de vida y la terapia con drogas en diferentes categorías de riesgo

Categoría de Riesgo	Metas del LDL (mg/dL)	Nivel de LDL en el cual se deben iniciar cambios terapéuticos del estilo de vida (mg/dL)	Nivel de LDL en el cual se debe considerar la terapia con drogas (mg/dL)
Riesgo de EC ^a o EC Equivalente (riesgo a 10 años > 20%)	< 100	≥ 100	≥ 130 (100 – 129: droga opcional) ^b
2 o más Factores de Riesgo (riesgo a 10 años ≤ 20%)	< 130	≥ 130	Riesgo a 10 años 10% - 20%: ≥ 130
			Riesgo a 10 años < 10%: ≥ 160
0 – 1 Factor ^c de Riesgo	< 160	≥ 160	≥ 190 (160 – 189: tratamiento con drogas es opcional para disminuir el LDL)

^a EC, Enfermedad Coronaria.

^b Algunas autoridades recomendaron el uso de drogas que disminuyen el LDL en esta categoría si no se puede lograr un nivel de LDL < 100 mg/dL por medio de cambios en el estilo de vida.

^c Casi todas las personas con 0 - 1 factores de riesgo tienen un riesgo a 10 años < 10%; de este modo, la evaluación del riesgo a 10 años en personas con 0 - 1 factores de riesgo no es considerado necesario.

Antes de iniciar un tratamiento, se deben excluir las causas secundarias de hipercolesterolemia (por ej., diabetes mellitus mal controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteïnemias, enfermedad hepática obstructiva, otros tratamientos medicamentosos y alcoholismo) y se debe realizar un perfil de lípidos para medir el C - Total, el LDL - C, el HDL - C y los TG. Para los pacientes con TG < 400 mg/dL (< 4,5 mmol / L), el LDL - C puede estimarse usando la siguiente ecuación: LDL - C = C - Total - (0,20 x



[TG] + HDL - C). Para los niveles de TG > 400 mg/dL (> 4,5 mmol / L), esta ecuación resulta menos precisa y las concentraciones de LDL - C deben determinarse por medio de ultracentrifugación.

POSOLOGÍA/ MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Antes de iniciar la administración de ARTOMEY DUO el paciente deberá iniciar una dieta para reducir el colesterol que deberá continuar una vez iniciado el tratamiento farmacológico.

Durante el tratamiento con Rosuvastatina/~~más~~ Ezetimiba el paciente deberá continuar con la dieta estándar para disminuir el colesterol. Las dosis de Rosuvastatina/~~más~~ Ezetimiba deberán ajustarse individualmente de acuerdo a los niveles basales de LDL - C, las metas recomendadas por el NCEP y la respuesta terapéutica del paciente (ver Tabla 1).

AMBOS COMPRIMIDOS DEBERÁN TOMARSE CONJUNTAMENTE 1 VEZ AL DÍA, en cualquier momento, junto o alejado de las comidas.

La dosis inicial recomendada es 1 comprimido de 10 mg de Rosuvastatina más 1 comprimido de 10 mg de Ezetimiba ARTOMEY DUO 10/10). Sin embargo el inicio de la terapia con 5 mg de Rosuvastatina y 10 mg de Ezetimiba (ARTOMEY DUO 5/10) una vez al día será considerada en pacientes que requieran una disminución de los valores de LDL-colesterol menos agresivo; en aquellos quienes tienen factores predisponentes para miopatía y en poblaciones especiales tales como los pacientes que se encuentren bajo tratamiento con ciclosporina, pacientes asiáticos y pacientes con insuficiencia renal. En pacientes que requieran una reducción importante, no habiendo alcanzado los objetivos con una dosis de ARTOMEY DUO 10/10 se podrá aumentar la dosis a 1 comprimido de 20 mg de Rosuvastatina más 1 comprimido de 10 mg de Ezetimiba (ARTOMEY DUO 20/10). La dosis de 40 mg diarios de Rosuvastatina asociada a 10 mg de Ezetimiba (ARTOMEY DUO 40/10), debe ser utilizada sólo en pacientes con hipercolesterolemia severa (incluyendo aquellos con hipercolesterolemia familiar) que no hayan alcanzado las metas terapéuticas con ARTOMEY DUO 20/10

LA DOSIS MÁXIMA DE ROSUVASTATINA ES DE 40 mg POR DÍA.

LA DOSIS MÁXIMA DE EZETIMIBA ES SIEMPRE 1 COMPRIMIDO DE 10 mg POR DÍA.

Después del inicio y/o titulación de Rosuvastatina/ ~~más~~ Ezetimiba, los niveles de lípidos deben analizarse dentro de las 2 a 4 semanas siguientes y se debe ajustar la dosis en función de los resultados obtenidos. Dado que la meta del tratamiento es disminuir el LDL - C , el NCEP recomienda que los niveles de LDL - C se usen para iniciar el tratamiento y evaluar la respuesta al mismo. Sólo si no se encuentran disponibles los niveles de LDL - C, el Total - C debe usarse para monitorear la terapia.

Rosuvastatina:

Hipercolesterolemia familiar heterocigota en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años – niños estadio Tanner II o superior y niñas que están al menos un año post menarca-)

En niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota la dosis de inicio más usual es comenzar con 5mg por día. El rango de dosis habitual de Rosuvastatina es de 5 a 20 mg/día y la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día (en esta población de pacientes no se han estudiado las dosis superiores a 20 mg). Las dosis deberán ser



tituladas de manera individualizada según el objetivo de tratamiento recomendado (ver Indicaciones). Los ajustes de dosis deberán ser efectuados con intervalos de al menos 4 semanas o mayores. Los pacientes pediátricos debieran estar seguidos por un especialista. No se han estudiado dosis superiores a 20mg en este tipo de población.

Niños menores de 10 años

La experiencia en el tratamiento con rosuvastatin en niños menores de 10 años está limitada a un pequeño número de pacientes entre 8 y 10 años con hipercolesterolemia familiar homocigota. Así, no se recomienda rosuvastatin en pacientes menores de 10 años.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

La dosis inicial recomendada de rosuvastatina es de 20 mg una vez al día. La respuesta al tratamiento se deberá estimar con las concentraciones séricas de LDL-C determinadas antes de la aféresis.

Posología en pacientes asiáticos

Se deberá considerar una dosis inicial de rosuvastatina de 5 mg una vez al día en pacientes asiáticos ya que existe un aumento en la exposición sistémica a Rosuvastatina en estos pacientes. No se debe usar 40 mg en esta población.(ver Uso en Poblaciones Especiales).

Uso concomitante con ciclosporina, lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir

La dosis de Rosuvastatina se deberá limitar a 5 mg una vez al día en pacientes que reciben ciclosporina (Ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas). La dosis de rosuvastatina se deberá limitar a 10 mg una vez al día para pacientes que reciben una combinación de lopinavir y ritonavir o atazanavir y ritonavir (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas).

Tratamiento hipolipemiante concomitante

Rosuvastatina es sustrato de varios transportadores de proteínas (ejemplo: OATP1B1 y BCRP. Se deberá considerar una reducción de la dosis de Rosuvastatina en caso que se utilice en combinación con ciclosporina, algunos inhibidores de proteasa, niacina o fenofibrato ya que puede aumentar el riesgo de efectos músculoesqueléticos (ver Advertencias y Precauciones: Interacciones).

Se deberá evitar el tratamiento combinado con gemfibrozil debido a un aumento de la exposición a Rosuvastatina. La dosis de Rosuvastatina se deberá limitar a 10 mg una vez al día en el caso de que se utilice en combinación con gemfibrozil (ver Advertencias y Precauciones : Interacciones).

Posología en pacientes con insuficiencia renal

No se requiere el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada (CLCr <60 ml/min/1,73 m²) no hemodializados, la dosis inicial de Rosuvastatina debe ser de 5 mg una vez al día. No se debe administrar Rosuvastatina 40 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se debe administrar rosuvastatina en pacientes con insuficiencia renal severa.

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática.

No existe aumento de la exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes con scores Child Pugh de 7 o menos. Sin embargo en pacientes con scores de 8 y 9 sí se han observado aumento de exposición. En estos pacientes debe determinarse la función renal. No hay experiencia en pacientes con scores superiores a 9.

Pacientes ancianos

Se recomienda comienzo con 5mg en pacientes mayores de 70 años.

Pacientes con factores predisponentes a miopatía la dosis recomendada es de 5mg. La dosis de 40mg está contraindicada.

Ezetimiba

Hipercolesterolemia homocigota familiar: La dosis de Ezetimiba en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 10 mg por día.

Administración concomitante con secuestrantes de ácidos biliares: la dosis de Ezetimiba debe ser administrada al menos 2 horas antes ó 4 horas después de la dosis de un secuestrante de ácidos biliares (ver PRECAUCIONES, Interacciones).

Pacientes con insuficiencia hepática: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES).

Pacientes con insuficiencia renal: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES).

Pacientes ancianos: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes ancianos (ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES).

Modo de Administración:

La dosis diaria recomendada de ARTOMEY DUO está compuesta por un comprimido circular, **color blanco** de Ezetimiba y un comprimido recubierto **color salmón-rosado** de forma oblonga para Rosuvastatina 5mg o 40mg (Figura 1a); o de forma circular para Rosuvastatina 10mg o 20mg (Figura 1b).

1. Corte el blister de aluminio por la línea troquelada. Cada sector contiene la dosis diaria recomendada de ARTOMEY DUO.

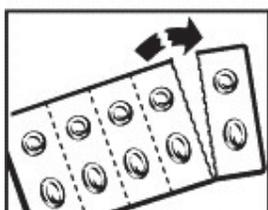


Figura 1a

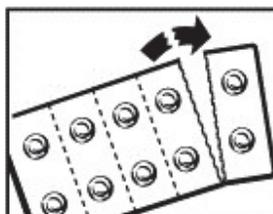
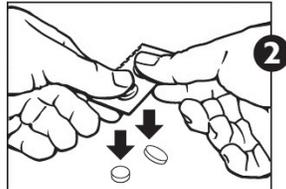


Figura 1b

2. Presione sobre las burbujas para liberar el comprimido de Ezetimiba color blanco (forma circular) y el comprimido recubierto de Rosuvastatina color salmón-rosado (forma oblonga o forma circular)



3. Ingiera el comprimido recubierto de Rosuvastatina y el comprimido de Ezetimiba en una única toma, en el momento del día que le indique su médico.





CONTRAINDICACIONES:

Rosuvastatina está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente del producto. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con rosuvastatina que incluyeron rash, prurito, urticaria y angioedema (Ver Reacciones Adversas)
- Pacientes con hepatopatía activa o con elevaciones persistentes e inexplicables de los niveles de transaminasas hepáticas (ver Advertencias, Uso en Poblaciones Especiales).
- Pacientes con insuficiencia renal severa (Clearance de creatinina menor a 30mg/min)
- Mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas. Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis de colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias derivadas del colesterol con actividad biológica, rosuvastatina puede causar lesiones fetales si se administra a mujeres embarazadas. Además, el tratamiento carece de beneficio aparente durante el embarazo y su seguridad en mujeres embarazadas no se ha establecido. Si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le deberá informar sobre los posibles peligros para el feto y sobre el hecho de que no se conocen beneficios clínicos sobre el uso continuo del producto durante el embarazo (ver Uso en Poblaciones Especiales) Mujeres lactantes: Se deberá aconsejar a las mujeres que requieran tratamiento con rosuvastatina que no amamenten debido a que otros fármacos de esta clase se secretan en la leche materna y que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden provocar reacciones adversas graves en los lactantes (ver Uso en Poblaciones Especiales).
- Pacientes con miopatía
- Pacientes tratados con ciclosporina

La dosis de 40mg está contraindicada en pacientes con factores predisponentes a miopatía y/o rabdomiólisis tales como:

- Insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina menor a 60mg/min)
- Hipotiroidismo
- Historia familiar o personal de enfermedad muscular hereditaria
- Historia previa de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG.CoA reductasa
- Abuso de alcohol
- Situaciones de riesgo de aumento de concentración plasmática de Rosuvastatina
- Pacientes asiáticos
- Uso concomitante con fibratos

Ezetimiba:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación.

La combinación de Ezetimiba con un inhibidor de la HMG - CoA reductasa está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de las transaminasas séricas.

Debido a la ausencia de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas se contraindica el uso de Ezetimiba durante la gestación, a menos que el beneficio potencial justifique los riesgos a los que puede ser sometido el feto.



Debido a que no se conoce si el Ezetimiba es excretado en la leche materna humana se contraindica el uso de Ezetimiba durante la lactancia, a menos que el beneficio potencial justifique los riesgos a los que puede ser sometido el lactante.

Debe tenerse en cuenta que todos los inhibidores de la HMG - CoA reductasa están contraindicados en embarazadas y mujeres en período de lactancia. Por lo tanto, está contraindicada la administración conjunta de Ezetimiba con inhibidores de la HMG - CoA reductasa en mujeres embarazadas y en período de lactancia.

ADVERTENCIAS

Rosuvastatina:

Efectos músculo-esqueléticos:

Se han reportado casos de miopatía y rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria con el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina. Estos riesgos pueden ocurrir en cualquier nivel de dosis pero se incrementan con la dosis máxima (40 mg).

El riesgo de eventos del tipo musculoesquelético (mialgia, miopatía y más raramente rabdomiólisis) se ha observado con este tipo de fármacos (estatinas). Con Rosuvastatina ha sido particularmente reportado con dosis mayores a 20mg.

Rosuvastatina deberá prescribirse con precaución en pacientes con factores predisponentes a sufrir miopatía (por ejemplo, edad ≥ 65 años, hipotiroidismo inadecuadamente tratado, insuficiencia renal). El riesgo de miopatía durante el tratamiento con Rosuvastatina puede aumentar con la administración concomitante de algunos otros tratamientos hipolipemiantes (fibratos o niacina), gemfibrozil, ciclosporina, lopinavir/ritonavir, o atazanavir/ritonavir (ver Posología /Modo de Administración y Precauciones: Interacciones).

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver Reacciones Adversas). Artomey Plus debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

Respecto de la medición de Creatin Kinasa (CK), esta no debe medirse inmediatamente después de la realización de ejercicio o en presencia de una causa plausible de aumento de CK, que confunda la interpretación de la prueba. Si los niveles fueran significativamente elevados de base (más de 5 veces el valor superior normal), debiera realizarse un testeo de confirmación entre 5 y 7 días después. Si se confirma, no debiera comenzarse el tratamiento.

Se deberá suspender el tratamiento con Rosuvastatina si se producen elevaciones pronunciadas de la enzima creatinquinasa (CPK) > 5 veces el límite superior normal, o si se diagnostica o se sospecha una miopatía. Se deberá interrumpir temporalmente el tratamiento con Rosuvastatina en cualquier paciente que presente un cuadro agudo y grave que sugiera miopatía o que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, traumatismo, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos severos, y convulsiones no controladas). Se deberá advertir a todos los pacientes que reporten inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, particularmente si van acompañados de malestar general o fiebre. Rosuvastatina (y



cualquier otra estatina) deberán prescribirse con precaución en pacientes con factores predisponentes a miopatía/rabdomiólisis. Estos factores incluyen:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Historia familiar o hereditaria de desórdenes musculares
- Historia previa de toxicidad muscular con otra estatina o fibratos
- Abuso de alcohol
- Edad mayor a 70 años
- Situaciones donde pueda existir un aumento de la concentración del fármaco
- Uso concomitante de fibratos

En estos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en contra de los posibles beneficios del mismo y deberá realizarse monitoreo clínico en caso de comenzar tratamiento.

Mientras el paciente está en tratamiento, se le debe enseñar a reportar cualquier tipo de anomalía muscular (dolor muscular inexplicable, debilidad, calambres) de manera inmediata, particularmente si estos síntomas se asociaran con malestar y/o fiebre. En estos casos deberá medirse CK. La medicación deberá suspenderse en caso de que los niveles se encuentren por encima de 5 veces el valor superior normal o incluso si los niveles no llegaran a tal valor, pero los síntomas sean severos y causaran un gran discomfort diario. Si los síntomas resolvieran y los niveles retornaran a los basales, se podría considerar retomar el tratamiento con Rosuvastatina u otra estatina a la menor dosis con un monitoreo cuidadoso. No se recomienda monitoreo de CK de rutina en pacientes asintomáticos. Se han reportado casos raros de una miopatía necrotizante mediada por inmunidad (MNMI) durante o después del tratamiento con estatinas. Este síndrome se caracteriza por debilidad muscular proximal y aumento de creatinina sérica, que persiste a pesar de discontinuar las estatinas.

Se ha visto un aumento de incidencia de miositis y miopatía en pacientes que recibían otras estatinas junto a ácido fibrótico y sus derivados, incluyendo gemfibrozil, ciclosporina, ácido nicotínico, azoles, inhibidores de proteasas y antibióticos macrólidos. No se debe combinar Rosuvastatina y gemfibrozil. El beneficio de combinar Rosuvastatina con fibratos o ácido nicotínico tendrá que sopesarse contra el riesgo. No deberá usarse 40mg con un fibrato.

Rosuvastatina no deberá usarse en aquellos pacientes con cualquier condición aguda o seria que sugiera miopatía o predisponente a causar insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (hipertensión, sepsis, trauma, cirugía mayor, desórdenes severos endocrinológicos, metabólicos y/o electrolíticos, convulsiones).

Anomalías y control de las enzimas hepáticas:

Se recomienda efectuar pruebas de laboratorio para medir las enzimas hepáticas antes de empezar el tratamiento y 12 semanas después de empezarlo o luego de aumentar la dosis de Rosuvastatina, y posteriormente de forma periódica (por ejemplo, cada seis meses).

Se han reportado aumentos de las transaminasas séricas [AST (SGOT) o ALT (SGPT)] con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, entre ellos, Rosuvastatina. En la mayoría de los casos, las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron o mejoraron sin interrumpir el tratamiento o después de una breve interrupción del mismo. Se registraron dos casos de ictericia en los que no pudo determinarse la relación con rosuvastatina y que se resolvieron



después de interrumpir el tratamiento. En estos estudios no se observaron casos de insuficiencia hepática o de hepatopatía irreversible.

En un análisis combinado de los estudios controlados con placebo, se produjeron aumentos de las transaminasas séricas >3 veces el límite superior normal en el 1,1% de los pacientes tratados con rosuvastatina en comparación con el 0,5% de los pacientes tratados con placebo.

Los pacientes que presentan elevaciones del nivel de transaminasas deben ser controlados hasta la resolución de la anomalía. Si persiste una elevación de la ALT o AST >3 el límite superior normal se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Rosuvastatina.

Rosuvastatina debe emplearse con precaución en los pacientes que consumen alcohol regularmente y/o que poseen antecedentes de hepatopatía crónica. La presencia de una hepatopatía activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas, es una contraindicación al uso de Rosuvastatina (ver Contraindicaciones). La tasa de reportes de eventos hepáticos serios (básicamente aumento de transaminasas) en estudios post comercialización, se da más en pacientes que toman 40mg.

Tratamiento Concomitante con Anticoagulantes Cumarínicos

Se debe tener precaución al coadministrar anticoagulantes con Rosuvastatina debido a la potenciación de los efectos de los anticoagulantes cumarínicos sobre la prolongación del tiempo de protrombina/RIN (International Normalized Ratio). En los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos y rosuvastatina en forma concomitante, se deberá determinar el RIN antes de empezar el tratamiento con Rosuvastatina y posteriormente de manera frecuente durante las etapas iniciales del tratamiento de manera de asegurarse de que no se produzca una modificación importante del RIN (ver Precauciones: Interacciones).

Efectos renales

Durante los estudios clínicos, se ha observado la presencia de proteinuria, sobre todo de origen tubular, con resultados positivos con la prueba con tira reactiva, así como hematuria microscópica en los pacientes tratados con rosuvastatina. Estos hallazgos fueron más frecuentes en los pacientes tratados con 40 mg de Rosuvastatina que en los que recibieron dosis más bajas de Rosuvastatina u otros inhibidores de la HMG-CoA de comparación, aunque el efecto generalmente fue transitorio y no se asoció con un empeoramiento de la función renal. Aunque se desconoce la importancia clínica de este hallazgo, se deberá considerar una reducción de la dosis en los pacientes que reciben tratamiento con Rosuvastatina y cuyos análisis de orina muestren proteinuria y/o hematuria persistentes e inexplicables. El reporte de eventos adversos renales serios en farmacovigilancia pos comercialización es más frecuente con dosis de 40mg. Debiera considerarse una determinación de la función renal de rutina durante el seguimiento de pacientes tratados con 40mg.

Efectos Endocrinos

Se han reportado aumentos en los niveles de HbA1c y glucosa sérica con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, entre ellos, Rosuvastatina (ver Reacciones Adversas).

Si bien los estudios clínicos demostraron que, por sí solo, Rosuvastatina no reduce la concentración plasmática basal de cortisol y no altera las reservas suprarrenales, se deberá tener precaución al administrar concomitantemente Rosuvastatina y fármacos que



puedan reducir los niveles o la actividad de las hormonas esteroideas endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

Reacciones adversas cutáneas graves

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

Intolerancia a la lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de Lapp Lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa, no debieran tomar esta medicación.

Enfermedad intersticial pulmonar

Se han reportado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas (especialmente en tratamiento prolongado). El modo de presentación puede incluir disnea, tos no productiva y deterioro general de la salud (fatiga, pérdida de peso, fiebre). Si se sospecha que el paciente puede haber desarrollado este tipo de patología, deberá suspenderse el tratamiento con Rosuvastatina.

Diabetes Mellitus

Existe algún tipo de evidencia que las estatinas, como clase, aumentan la glucemia y en algunos pacientes, con alto riesgo de desarrollar diabetes, puede producir un nivel alto de hiperglucemia. Este riesgo, sin embargo, es sopesado con los beneficios de la reducción del riesgo vascular con estatinas y no debiera ser razón para finalizar el tratamiento con estatinas. Los pacientes en riesgo (glucemia elevada –entre 110mg% a 126mg%, hipertensos, IMC >30kg/m², hipertrigliceridemia) debieran monitorearse clínica y químicamente según las guías nacionales.

En el estudio Jupiter la frecuencia de diabetes reportada fue de 2.8% en el grupo de Rosuvastatina, frente a 2.3% en el grupo placebo.

Ácido fusídico

Rosuvastatina/Ezetimiba no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rhabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación. Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una



administración de forma concomitante de Rosuvastatina/Ezetimiba y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Población pediátrica

El conocimiento de los parámetros de crecimiento en pacientes pediátricos (10 a 17 años) tomando Rosuvastatina se conoce sólo durante el período de un año. En este período analizado no se alteró el crecimiento ni la maduración sexual. No hay datos más allá del año de tratamiento. Se reportó una frecuencia mayor a la de los adultos respecto a elevaciones de CK mayores a 10 veces sobre valor normal superior, síntomas musculares luego de ejercicio.

Ezetimiba:

Insuficiencia hepática: debido a que se desconocen los efectos de la exposición al Ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa no se recomienda el uso de la droga en estos pacientes.

PRECAUCIONES

Rosuvastatina.

Interacciones:

Anticoagulantes cumarínicos (Antagonistas de la Vitamina K): Rosuvastatina aumenta de manera significativa el RIN en pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos, por lo que debe tomarse en cuenta esta precaución al administrar anticoagulantes cumarínicos concomitantemente con Rosuvastatina. En los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos y rosuvastatin en forma concomitante, se deberá determinar el RIN antes de empezar el tratamiento con Rosuvastatina y posteriormente de manera frecuente durante las etapas iniciales del tratamiento de manera de asegurarse de que no se produzca una modificación importante del RIN. .

Gemfibrozil: El tratamiento con gemfibrozil incrementa de manera significativa la exposición a Rosuvastatina. Por lo tanto, debe evitarse el tratamiento combinado de Rosuvastatina y gemfibrozil. Si aun así se utilizara gemfibrozil, la dosis de Rosuvastatina no deberá ser superior a 10 mg una vez al día (ver Posología / Modo de Administración).

Ciclosporina: El uso de ciclosporina aumenta de manera significativa la exposición a rosuvastatina. Por consiguiente, el tratamiento se deberá limitar a 5 mg de Rosuvastatina una vez al día en pacientes que reciben ciclosporina (ver Posología / Modo de Administración).

Inhibidores de la Proteasa: La administración concomitante de rosuvastatina con ciertos inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir posee diversos efectos sobre la exposición a rosuvastatina. Las combinaciones de inhibidores de la proteasa lopinavir/ritonavir y atazanavir/ritonavir aumentan la exposición de rosuvastatina (AUC) hasta tres veces [ver Tabla 2. La dosis de Rosuvastatina se deberá limitar a 10 mg para estas combinaciones. Las combinaciones de tipranavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir producen un cambio menor o ninguno en la exposición a Rosuvastatina. Se deberá tener precaución cuando se administra concomitantemente Rosuvastatina con inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir (ver Posología / Modo de Administración).

Niacina: El uso de Rosuvastatina en combinación con niacina puede elevar el riesgo de efectos músculo-esqueléticos. En esta situación clínica deberá considerarse una reducción de la dosis de rosuvastatina (ver Posología y Administración).



Fenofibrato: La administración concomitante de Rosuvastatina y fenofibrato no produjo aumentos de importancia clínica en el AUC de rosuvastatina o de fenofibrato. Se deberá considerar cuidadosamente los beneficios de las modificaciones adicionales en las concentraciones de lípidos séricos que se consiguen asociando Rosuvastatina con fibratos frente a los riesgos potenciales de esta asociación farmacológica.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

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

Antiácidos: el uso concomitante de antiácidos en suspensión, que contengan hidróxido de aluminio o de magnesio reduce en un 50% la concentración plasmática de Rosuvastatina. Este efecto fue mitigado cuando la toma del antiácido se realizó dos horas después de la toma del Rosuvastatina. La relevancia clínica de esta interacción no ha sido estudiada.

Enzimas del grupo del Citocromo P 450: los resultados de estudios in vitro e in vivo no demostraron ningún efecto inductor o inhibitorio de Rosuvastatina sobre las isoenzimas de este grupo. La depuración de Rosuvastatina no es dependiente del metabolismo mediado por el citocromo P450 3A4 en un grado clínicamente significativo. No se han demostrado interacciones entre Rosuvastatina y fluconazol (un inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4) o ketoconazol (un inhibidor de la CYP2A6 y CYP3A4).

Anticonceptivos orales: el uso concomitante de Rosuvastatina y anticonceptivos orales resultó en un incremento de los niveles de etinil estradiol y norgestrel en el área bajo la curva del 26% y 34% respectivamente. Este efecto debe ser considerado cuando se seleccione la dosis de los anticonceptivos a utilizar.

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.

Otras fármacos: No se hallaron interacciones de significación clínica con digoxina, fenofibrato, drogas antihipertensivas, hipoglucemiantes o terapias de reemplazo hormonal.

Tabla 2. Efecto de fármacos coadministrados sobre la exposición sistémica a Rosuvastatina

Fármaco Coadministrado y Posología	Rosuvastatina		
	Dosis (mg)*	Variación del AUC**	Variación de la C _{max} **
Ciclosporina, dosis estable requerida (75 mg – 200 mg dos veces al día)	10 mg al día durante 10 días	↑7 veces†	↑11 veces†
Gemfibrozilo 600 mg dos veces al día durante 7 días	80 mg	↑1,9 veces†	↑2,2 veces†
Combinación de lopinavir/ritonavir, 400 mg/100 mg dos veces al día durante 10 días	20 mg al día durante 7 días	↑2 veces†	↑5 veces†
Combinación de atazanavir/ritonavir, 300 mg/100 mg cada día durante 7 días	10 mg	↑3 veces†	↑7 veces†
Combinación de tipranavir/ritonavir, 500 mg/200mg dos veces al día durante 11 días	10 mg	↑26%	↑2 veces
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día durante 7 días	10 mg	↑8%	↑45%
Fenofibrato 67 mg, tres veces al día durante 7 días	10 mg	↑7%	↑21%
Antiácido a base de una asociación de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio			
Administración simultánea	40 mg	↓ 54%†	↓ 50%†
Administración con un intervalo de 2 horas	40 mg	↓22%	↓16%
Eritromicina, 500 mg cuatro veces al día durante 7 días	80 mg	↓20%	↓31%
Ketoconazol, 200 mg dos veces al día durante 7 días	80 mg	↑2%	↓5%
Itraconazol, 200 mg al día durante 5 días	10 mg 80 mg	↑39% ↑28%	↑36% ↑15%
Fluconazol, 200 mg al día durante 11 días	80 mg	↑14%	↑9%

* Dosis únicas a menos que se especifique lo contrario.

**Tasa promedio (con/sin fármaco coadministrado y sin variación = 1 vez) o variación % (con/sin fármaco coadministrado y sin variación = 0%); los símbolos ↑ y ↓ indican el aumento y disminución de la exposición, respectivamente.

† Clínicamente significativo.

Tabla 3. Efecto de la coadministración de rosuvastatina sobre la exposición sistémica a otros Fármacos

Posología de rosuvastatina	Fármaco Coadministrado		
	Denominación y Dosis	Variación del AUC	Variación de la C _{max}
40 mg al día durante 10 días	Warfarina*, dosis única de 25 mg	R-Warfarina ↑4% S-Warfarina ↑6%	R-Warfarina ↓1% SS-Warfarina 0%
40 mg al día durante 12 días	Digoxina, dosis única de 0,5 mg	↑4%	↑4%
40 mg al día durante 28 días	Anticonceptivo oral (0,035 mg de etinilestradiol y 0,180, 0,215 y 0,250 mg de norgestrel) al día durante 21 días	EE ↑26% NG ↑34%	EE ↑25% NG ↑23%

EE = etinilestradiol, NG = norgestrel

* Efectos farmacodinámicos clínicamente significativos

Uso en poblaciones especiales

Embarazo

Efectos teratogénicos: Embarazo Categoría X.

Rosuvastatina está contraindicado en embarazadas o en mujeres que podrían quedar embarazadas (ver Contraindicaciones). Las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos aumentan durante el embarazo normal y los productos derivados del colesterol desempeñan un papel importante en el desarrollo fetal. La aterosclerosis es un proceso crónico y la suspensión del tratamiento con hipolipemiantes durante el embarazo debería tener pocos efectos sobre los resultados a largo plazo del tratamiento de la hiperlipidemia primaria. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con rosuvastatina en mujeres embarazadas. Se han reportado raramente casos de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En un análisis de alrededor de 100 embarazos que se siguieron prospectivamente en mujeres expuestas a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, las incidencias de anomalías congénitas, abortos espontáneos y mortalidad fetal / neonatal no superaron la tasa prevista para la población general. Sin embargo, este estudio sólo fue capaz de excluir el aumento del riesgo de anomalías congénitas de 3 a 4 veces en relación a la incidencia de referencia. En el 89% de estos casos, el tratamiento con el fármaco comenzó antes del embarazo y se suspendió durante el primer trimestre cuando se confirmó el embarazo. Rosuvastatina atraviesa la barrera placentaria en ratas y conejos. En ratas, rosuvastatina no tuvo efectos teratogénicos con exposiciones sistémicas equivalentes a una dosis terapéutica de 40 mg/día en humanos. Se observó una disminución de la supervivencia de las crías, del peso fetal de las hembras y un retraso de la osificación con 10 a 12 veces la dosis de 40 mg/día en humanos. En conejos, la viabilidad de las crías disminuyó y la mortalidad materna aumentó con dosis equivalentes a la de 40 mg/día en humanos.



Rosuvastatina puede causar daños al feto si se administra a una mujer embarazada. Si la paciente se embaraza durante el tratamiento con Rosuvastatina, se deberá advertir a la paciente sobre los riesgos potenciales para el feto y el hecho de que no se conocen beneficios clínicos con el uso continuo durante el embarazo.

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

Los estudios en animales sobre el uso de Ezetimiba en monoterapia no han demostrado efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal.

Lactancia

Se desconoce si rosuvastatinse excreta en la leche materna, pero se ha demostrado en otros fármacos de esta clase terapéutica que una pequeña cantidad del mismo pasa a la leche materna. En ratas, las concentraciones de Rosuvastatina en la leche materna son tres veces mayores que las concentraciones plasmáticas; sin embargo, las concentraciones del fármaco en la leche de animales quizás no reflejen exactamente las concentraciones en la leche materna humana. Ya que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar reacciones adversas graves en los lactantes, debe aconsejarse a las mujeres que necesitan un tratamiento con Rosuvastatina que no amamenten a sus bebés. Está contraindicado el uso de rosuvastatin durante la lactancia.

Uso pediátrico

En un estudio clínico controlado de 12 semanas de duración seguido por 40 semanas de exposición con un diseño abierto, se evaluó la seguridad y eficacia de Rosuvastatina en pacientes de 10 a 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota. Los pacientes tratados con 5 mg, 10 mg y 20 mg diarios de Rosuvastatina tuvieron un perfil de experiencias adversas generalmente similar al de los pacientes tratados con placebo. Aunque en los estudios realizados con niños y adolescentes no se han observado todas las reacciones adversas identificadas en la población de adultos, se deberán considerar igualmente las mismas advertencias y precauciones que para los adultos. No se ha observado un efecto detectable de Rosuvastatina sobre el crecimiento, peso, índice de masa corporal o maduración sexual en los pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad). Se deberá aconsejar a las mujeres adolescentes sobre los métodos anticonceptivos adecuados mientras reciban tratamiento con Rosuvastatina. Rosuvastatina no ha sido sistemáticamente estudiado en pacientes prepúberes menores de 10 años de edad. No se ha estudiado Rosuvastatina en dosis mayores a 20 mg/día en la población pediátrica.

La experiencia en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigota se limita a 8 pacientes (de 8 años y mayores).

En un estudio farmacocinético que incluyó 18 pacientes (9 niños y 9 niñas) de 10 a 17 años con hiperlipidemia familiar heterocigota y que recibieron dosis orales únicas y múltiples de Rosuvastatina, los valores de C_{max} y AUC fueron similares a los observados en adultos tratados con las mismas dosis.

Uso geriátrico

No se han observado diferencias en la seguridad y eficacia de Rosuvastatina entre los pacientes geriátricos (mayores a 65 años) y los pacientes más jóvenes, aunque no puede descartarse una mayor sensibilidad al fármaco en algunas personas de edad avanzada.

El riesgo de miopatía es mayor en los pacientes de edad avanzada, por lo que Rosuvastatina deberá prescribirse con precaución en estos pacientes (ver Advertencias).

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal leve a moderada ($CL_{cr} \geq 30$ ml/min/1,73 m²) no influye en la exposición a Rosuvastatina; sin embargo, la exposición a Rosuvastatina aumenta en un



grado clínicamente significativo en los pacientes con insuficiencia renal grave. La dosis de 40 mg de Rosuvastatina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada.

El uso de Rosuvastatina en pacientes con insuficiencia renal severa está contraindicado.

Insuficiencia hepática

Rosuvastatina está contraindicado en los pacientes con una hepatopatía activa, lo incluye elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas hepáticas. Se sabe que la hepatopatía alcohólica crónica aumenta la exposición a Rosuvastatina, por lo que se requiere precaución al utilizar el fármaco en estos pacientes (ver Contraindicaciones y Advertencias).

Pacientes Asiáticos

Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la mediana de la exposición a Rosuvastatina es aproximadamente 2 veces mayor en individuos asiáticos que en individuos caucásicos de control. La dosis de Rosuvastatina deberá ajustarse en los pacientes asiáticos (ver Posología / Modo de Administración).

Ezetimiba:

Enzimas hepáticas: en estudios clínicos controlados de monoterapia la incidencia de elevaciones de las transaminasas séricas (≥ 3 veces el límite superior normal) resultó ser similar entre el Ezetimiba (0.5%) y el placebo (0.3%). En estudios clínicos incluyendo la administración de Ezetimiba conjuntamente con un inhibidor de la HMG - CoA reductasa la incidencia de elevaciones de las transaminasas séricas (≥ 3 veces el límite superior normal) resultó ser de 1,3% para los pacientes tratados con la combinación en relación al 0,4% de los pacientes tratados con el inhibidor de la HMG - CoA reductasa solo. Estas elevaciones de las transaminasas fueron habitualmente asintomáticas, no se asociaron con colestasis y retornaron al nivel basal luego de la discontinuación de la terapia o con la continuidad del tratamiento. En consecuencia cuando se administren conjuntamente el Ezetimiba con un inhibidor de la HMG - CoA reductasa deben realizarse pruebas de función hepática al iniciar la terapia y luego periódicamente tal como habitualmente se hace cuando se usan inhibidores de la HMG - CoA reductasa

Musculoesqueléticas: en ensayos clínicos no se observó un exceso en la incidencia de miopatía o rhabdomiólisis asociadas al uso de Ezetimiba en comparación con el grupo control recibiendo placebo o bien un inhibidor de la HMG - CoA reductasa solo. En ensayos clínicos la incidencia de una elevación de la CPK mayor a 10 veces el límite superior normal fue 0,2% para el Ezetimiba versus 0,1% para el placebo y 0,1% para la combinación Ezetimiba más inhibidor de la HMG - CoA reductasa versus 0,4% para el inhibidor de la HMG - CoA reductasa solo.

Interacciones: el Ezetimiba no ha mostrado un efecto significativo sobre una serie de drogas (cafeína, dextrometorfano, tolbutamida, midazolam endovenoso) que se conoce son metabolizadas mediante el citocromo P450 (1A2, 2D6, 2C8/9, 3A4) en estudios involucrando hombres adultos sanos. Esto indicaría que el Ezetimiba no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450 pareciendo poco probable que el Ezetimiba pueda afectar el metabolismo de aquellas drogas que son metabolizadas por estas enzimas.

Warfarina: en hombres adultos sanos la administración concomitante de Ezetimiba 10mg/día no produjo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de la warfarina y el tiempo de protrombina.



Digoxina: en hombres adultos sanos la administración concomitante de Ezetimiba 10mg/día no produjo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de la digoxina y el ECG.

Anticonceptivos orales: en mujeres adultas sanas la administración conjunta de Ezetimiba 10 mg/día con anticonceptivos orales no produjo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad del etinilestradiol o del levonorgestrel.

Cimetidina: en hombres adultos sanos dosis repetidas de cimetidina 400 mg dos veces por día no produjeron un efecto significativo sobre la biodisponibilidad oral del Ezetimiba ni del Ezetimiba total.

Antiácidos: en hombres adultos sanos dosis únicas de hidróxido de aluminio y magnesio carecieron de un efecto significativo sobre la biodisponibilidad oral (ABC) del Ezetimiba total, Ezetimiba- glucurónido o Ezetimiba. La Cmax del Ezetimiba total disminuyó un 30%.

Glipizida: en hombres adultos sanos niveles plasmáticos estables de Ezetimiba alcanzados con una dosis de 10mg/día carecieron de un efecto significativo sobre la farmacocinética y farmacodinamia de la glipizida. Dosis únicas de glipizida (10 mg) carecieron de efecto significativo sobre el Ezetimiba total o el Ezetimiba.

Inhibidores de HMG - CoA reductasa: la administración conjunta de Ezetimiba (10 mg/diarios) no produjo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin o fluvastatin. Igualmente no se observó un efecto significativo en la biodisponibilidad del Ezetimiba total y del Ezetimiba con lovastatin 20 mg/día, pravastatin 20mg/día, atorvastatin 10mg/día o fluvastatin 20mg/día.

Fibratos: los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol en la bilis, aumentando el riesgo de colestiasis. En estudios experimentales el Ezetimiba incrementó la concentración del colesterol en la vesícula biliar, por lo que la administración concomitante de Ezetimiba con fibratos no es recomendable hasta que el paciente haya sido estudiado.

Fenofibrato: en pacientes hipercolesterolémicos la administración concomitante de fenofibrato 200 mg/día incrementó los valores promedio de Cmax y ABC del Ezetimiba total en un 64% y 48% respectivamente. En cambio la farmacocinética del fenofibrato no fue significativamente afectada por el Ezetimiba (10mg/día). Gemfibrozil: en hombres adultos sanos la administración concomitante de 600 mg de gemfibrozil dos veces por día incrementó significativamente la biodisponibilidad oral del Ezetimiba 1.7 veces, mientras que el Ezetimiba 10mg/día no afectó significativamente la biodisponibilidad del gemfibrozil.

Colestiramina: en pacientes hipercolesterolémicos la administración concomitante de colestiramina (4 g dos veces por día) disminuyó el valor promedio del área bajo la curva del Ezetimiba total y del Ezetimiba en aproximadamente 55 y 80% respectivamente. El efecto aditivo de reducción del LDL - C consecutivo a la administración de Ezetimiba con colestiramina puede verse disminuido como resultado de esta interacción.

Ciclosporina: los niveles de Ezetimiba total se incrementaron 12 veces en un paciente con trasplante renal que recibía múltiples fármacos incluyendo ciclosporina. Los pacientes que reciban conjuntamente Ezetimiba y ciclosporina deben ser cuidadosamente vigilados.

Carcinogénesis, mutagénesis e impedimento de la fertilidad: en estudios experimentales en ratones y ratas no se observó un incremento de la incidencia de tumores con Ezetimiba. El Ezetimiba no demostró evidencia de acción mutagénica, clastogénica o genotóxica. En estudios experimentales en ratas el Ezetimiba no afectó la fertilidad.

Embarazo: debido a la ausencia de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas se contraindica el uso de Ezetimiba durante la gestación, a menos que el beneficio potencial justifique los riesgos a los que puede ser sometido el feto.



Los estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia no han demostrado efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal.

Lactancia: Debido a que no se conoce si el Ezetimiba es excretado en la leche materna humana se contraindica el uso de Ezetimiba durante la lactancia, a menos que el beneficio potencial justifique los riesgos a los que puede ser sometido el lactante.

Debe tenerse en cuenta que todos los inhibidores de la HMG - CoA reductasa están contraindicados en embarazadas y mujeres en período de lactancia. Por lo tanto, está contraindicada la administración conjunta de Ezetimiba con inhibidores de la HMG - CoA reductasa en mujeres embarazadas y en período de lactancia.

Uso pediátrico: la experiencia con Ezetimiba en la población pediátrica es limitada, por lo tanto no se recomienda el uso del fármaco en niños menores a 10 años.

Uso en ancianos: la efectividad y tolerabilidad del Ezetimiba ha resultado similar en pacientes jóvenes y ancianos en estudios clínicos controlados. No obstante, no puede excluirse una mayor sensibilidad de los sujetos ancianos a la medicación. (Ver REACCIONES ADVERSAS).

REACCIONES ADVERSAS:

Rosuvastatina:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con Rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con Rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg de ezetimiba al día en monoterapia a 2.396 pacientes, con una estatina a 11.308 pacientes o con fenofibrato a 185 pacientes. Las reacciones adversas fueron por lo general leves y pasajeras. La incidencia global de reacciones adversas fue similar entre Ezetimiba y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre ezetimiba y placebo.

Tabla de reacciones adversas

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 $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación órgano sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			Trombocitopenia ²		Trombocitopenia ⁵
Trastornos del sistema inmunológico			reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema ²		hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxis y angioedema) ⁵
Trastornos endocrinos	diabetes mellitus ^{1,2}				
Trastornos oculares					Miastenia ocular



Trastornos del metabolismo y de la nutrición		disminución del apetito ³			Depresión ^{2,5}
Trastornos psiquiátricos					
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^{2,4} , mareos ²	Parestesia ⁴		Polineuropatía ² , pérdida de memoria ²	Neurpatía periférica ² , alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas) ² , mareo ² , parestesia ⁵ , miastenia grave
Trastornos Vasculares		Sofocos ³ , hipertensión ³			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos ³			Tos ² , disnea ^{2,5}
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento ² , náusea ² , dolor abdominal ^{2,3} , diarrea ³ , flatulencia ³	Dispepsia ³ , reflujo gastroesofágico ³ ; náusea, ³ sequedad de boca ⁴ , gastritis	Pancreatitis ²		Diarrea ² , pancreatitis ⁵ , estreñimiento ⁵
Trastornos Hepatobiliares			Aumento de las transaminasas hepáticas ²	Icteria ² , hepatitis ²	Hepatitis ⁵ , colelitiasis ⁵ , colecistitis ⁵
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito ^{2,4} , exantema ^{2,4} , urticaria ^{2,4}			síndrome de Stevens-Johnson ² , eritema multiforme ⁵ , reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia ^{2,4}	Artralgia ³ , espasmos musculares ³ , dolor en el cuello ³ , dolor de espalda ⁴ , debilidad muscular ⁴ , dolor en las extremidades ⁴	miopatía (incluida miositis) ² , rabdomiolisis ² , síndrome seudolúpico ² , rotura muscular ²	Artralgia ²	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				hematuria ²	
Trastornos del aparato				ginecomastia ²	



reproductor y de la mama					
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia ² , fatiga ³	Dolor en el pecho ³ , dolor ³ , astenia ⁴ , edema periférico ⁴			Edema ² , astenia ⁵
Exploraciones complementarias	Aumento de la ALT y/o AST ⁴	Aumento de la ALT y/o AST ³ , aumento de la CPK en sangre ³ , Aumento de la gamma-glutamilttransferasa ³ , análisis de función hepática anormal ³			

¹La 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) – para rosuvastatina.

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

³Ezetimibe en monoterapia. Se observaron reacciones adversas en los pacientes tratados con ezetimibe (N = 2.396) y una mayor incidencia que en los tratados con el placebo (N = 1.159).

⁴Ezetimibe coadministrada con una estatina. Se observaron reacciones adversas en los pacientes que recibieron ezetimibe coadministrada con una estatina (N = 11.308) y una mayor incidencia que con la estatina administrada como monoterapia (N = 9.361).

⁵Reacciones adversas adicionales de ezetimibe notificadas en la experiencia posterior a la comercialización (con o sin estatina).

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

Efectos renales: se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en $<1\%$ de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un menor incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento. Hasta la fecha, en el análisis de los datos de los ensayos clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización no se ha identificado una asociación causal entre la proteinuria y la nefropatía aguda o progresiva.

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

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

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y



transitorios. Si los niveles de CK son elevados ($>5 \times \text{LSN}$), 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.

Valores de laboratorio

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

En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK $> 10 \times \text{LSN}$ en 4 de 1.674 (0,2 %) pacientes a los que se les administró ezetimiba sola frente a 1 de 786 (0,1 %) pacientes a los que se les administró placebo y de 1 de 917 (0,1 %) pacientes a los que se les administró ezetimiba y una estatina frente a 4 de 929 (0,4 %) pacientes a los que se les administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociado a Ezetimiba en comparación con el grupo control correspondiente (placebo o estatina sola)

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Rosuvastatina/Ezetimiba en niños menores de 18 años de edad no se ha establecido.

En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatina kinasa $>10 \times \text{LSN}$ 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.

Ezetimiba:

El Ezetimiba es generalmente bien tolerado tanto administrado solo como en combinación con un inhibidor de la HMG - CoA reductasa. La incidencia global de efectos adversos y de la tasa de discontinuación del tratamiento debido a efectos adversos reportados con Ezetimiba son similares a las observadas con placebo.



Monoterapia: los efectos adversos observados en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Ezetimiba y con una incidencia mayor que la del placebo en estudios controlados se describen en la tabla siguiente.

Efectos adversos clínicos ocurridos en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Ezetimiba y con una incidencia mayor a la del placebo independientemente de su causalidad.

Sistema corporal / Clase de órgano Efecto adverso	Placebo (%) n= 795	Ezetimiba 10 mg (%) n=1691
Cuerpo como un todo / desórdenes generales Fatiga	1.8	2.2
Desórdenes del sistema gastrointestinal Dolor abdominal Diarrea	2.8 3.0	3.0 3.7
Infecciones Infección viral Faringitis Sinusitis	1.8 2.1 2.8	2.2 2.3 3.6
Desórdenes del sistema musculoesquelético Artralgia Dolor de espalda	3.4 3.9	3.8 4.1
Desórdenes del sistema respiratorio Tos	2.1	2.3

Combinación con inhibidores de la HMG - CoA reductasa: en general los efectos adversos fueron similares entre la administración conjunta de Ezetimiba e inhibidores de la HMG - CoA reductasa respecto de la administración de los inhibidores de la HMG - CoA reductasa como monoterapia. Sin embargo, se observó un incremento ligeramente mayor en la frecuencia de elevación de las transaminasas séricas en pacientes recibiendo la combinación Ezetimiba-inhibidores de la HMG - CoA reductasa que en pacientes tratados con inhibidores de la HMG - CoA reductasa solos (Ver Uso en poblaciones especiales: Enzimas hepáticas).

Los efectos adversos clínicos reportados en $\geq 2\%$ de los pacientes con una incidencia mayor que placebo, en estudios clínicos controlados con placebo, en los que se administró Ezetimiba solo o concurrentemente con distintos inhibidores de la HMG - CoA reductasa se observan en la tabla siguiente.

Efectos adversos clínicos ocurridos en $\geq 2\%$ de los pacientes y con una incidencia mayor a la del placebo independientemente de su causalidad en estudios combinando Ezetimiba y estatinas.



Sistema Corporal/ clase de órgano Efecto adverso	Placebo (%) n= 259	Ezetimi- ba 10 mg (%) n= 262	Todas las estati- nas* (%) n= 936	Ezetimi- ba + todas las estati- nas* (%) n=925
Cuerpo como un todo/ desórdenes generales				
Dolor de pecho	1.2	3.4	2.0	1.8
Vértigo	1.2	2.7	1.4	1.8
Fatiga	1.9	1.9	1.4	2.8
Dolor de cabeza	5.4	8.0	7.3	6.3
Desórdenes del sistema gastrointestinal				
Dolor abdominal	2.3	2.7	3.1	3.5
Diarrea	1.5	3.4	2.9	2.8
Infecciones				
Faringitis	1.9	3.1	2.5	2.3
Sinusitis	1.9	4.6	3.6	3.5
Infecciones del tracto respiratorio superior	10.8	13.0	13.6	11.8
Desórdenes del sistema musculoesquelético				
Artralgia	2.3	3.8	4.3	3.4
Dolor de espalda	3.5	3.4	3.7	4.3
Mialgia	4.6	5.0	4.1	4.5

* Todas las estatinas = todas las dosis de inhibidores de HMG - CoA reductasa

Notificación de reacciones adversas sospechosas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite una supervisión continua de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También pueden comunicarse con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

EFFECTOS EN LA HABILIDAD PARA CONDUCIR O MANEJAR MÁQUINAS

No se han conducido estudios sobre el efecto de Rosuvastatina más ezetimiba en la habilidad para conducir automóviles o manejar máquinas. Sin embargo, basándose en las propiedades farmacodinámicas, es improbable que Rosuvastatina/~~más~~ Ezetimibaafecte esta habilidad. Cuando se manejan máquinas o automóviles, deberá tenerse en cuenta que pueden ocurrir mareos durante el tratamiento.



SOBREDOSIFICACIÓN

Rosuvastatina:

No existe tratamiento específico para el tratamiento de la sobredosificación. Frente a una sobredosis se deberá tratar al afectado sintomáticamente y con medidas de soporte en la medida que las requiera. La función hepática y los niveles de CPK deberán ser monitoreados. La hemodiálisis no ha demostrado incrementar de manera significativa la depuración del Rosuvastatina.

Ezetimiba:

No han sido reportados casos con sobredosis de Ezetimiba. La administración de Ezetimiba 50mg/día a 15 sujetos durante 14 días fue en general bien tolerada.

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 / 2247; Hospital Posadas: (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo: 15 comprimidos recubiertos de Rosuvastatina 5 mg + 15 comprimidos de Ezetimiba de 10 mg.

Envases conteniendo: 15 comprimidos recubiertos de Rosuvastatina 10 mg + 15 comprimidos de Ezetimiba de 10 mg.

Envases conteniendo: 15 comprimidos recubiertos de Rosuvastatina 20 mg + 15 comprimidos de Ezetimiba de 10 mg.

Envases conteniendo: 15 comprimidos recubiertos de Rosuvastatina 40 mg + 15 comprimidos de Ezetimiba de 10 mg.

Las mismas concentraciones para envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de Rosuvastatina + 30 comprimidos de Ezetimiba.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificados Nros. 51.199 y 51.814

IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 198 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

Logo:

COLOMBO

Rosana Beatriz

Digitally signed by COLOMBO Rosana Beatriz

DN: serialNumber=CUIL 27184764712,

c=AR, cn=COLOMBO Rosana Beatriz

Date: 2024.01.02 13:57:31 -03'00'



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-137503509 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 16:37:44 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 16:37:45 -03:00



INFORMACION PARA EL PACIENTE

“ ARTOMEY DUO “ ROSUVASTATINA Comprimidos recubiertos 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg. EZETIMIBA Comprimidos 10 mg.

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

	x 5 mg	x 10 mg	x 20 mg	x 40 mg
Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcico)	5,00 mg	10,00 mg	20,00 mg	40,00 mg.

Excipientes: Crospovidona, Lactosa, Celulosa microcristalina, Fosfato de calcio, Estearato de magnesio, Almidón glicolato de sodio, Lauril sulfato de sodio, Almidón pregelatinizado. Cubierta: Opadry II 85 F28751, Laca aluminica amarillo ocaso, Laca aluminica rojo punzón 4R, c.s.

Cada comprimido contiene:

El principio activo es Ezetimiba. Cada comprimido contiene 10mg de Ezetimiba
Excipientes: Croscarmelosa sódica, Lactosa, Povidona K30 (PVP), Almidón pregelatinizado, Avicel pH 101 FMC, Lauril sulfato de sodio, Poloxamer (kollifor p407), Dióxido de silicio coloidal y Ácido esteárico c.s.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

ARTOMEY DUO contiene dos principios activos diferentes. Uno de los principios activos es *Rosuvastatina* (comprimido recubierto de color salmón-rosado), el cual pertenece al grupo de medicamentos que reducen el colesterol llamados estatinas (inhibidores de HMG-CoA reductasa). El otro principio activo es *Ezetimiba* (comprimido de color blanco), actúa reduciendo el colesterol absorbido en el tubo digestivo.

ARTOMEY DUO está indicado como terapia adjunta a una dieta para:

- reducir las concentraciones de colesterol total
- reducir los niveles sanguíneos elevados de LDL-colesterol (colesterol “malo”)
- aumentar los niveles sanguíneos de HDL (colesterol “bueno”)
- disminuir los niveles sanguíneos elevados de Triglicéridos
- disminuir los depósitos de grasa (placas) en las paredes de los vasos sanguíneos.

ARTOMEY DUO está indicado en pacientes que no pueden reducir los niveles de colesterol con una dieta y ejercicio, solamente.

Rosuvastatina está indicado para reducir el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en individuos sin enfermedad cardíaca coronaria clínicamente evidente, pero con incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular basado en la edad (hombres de 50 años de edad o mayores y mujeres de 60 años de edad o mayores), hipertensión arterial, bajos niveles de colesterol HDL, tabaquismo o historia familiar de enfermedad coronaria.

Rosuvastatina no ha sido estudiado en hiperlipidemias Fredrickson tipo I y V.

Rosuvastatina no ha sido estudiado en pacientes prepúberes menores de 10 años.



¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR ARTOMEY DUO Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar ARTOMEY DUO?

No debe utilizar este medicamento si:

- es alérgico a Rosuvastatina, a Ezetimiba o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- tiene problemas de hígado o riñón
- tiene dolores y calambres musculares repetidos o injustificados (miopatía)
- está tomando un medicamento llamado ciclosporina
- está embarazada o piensa que podría estar embarazada, o está pensando en quedar embarazada. Este medicamento podría dañar su bebé. Si usted quedara embarazada, deje de tomar ARTOMEY DUO y llame al médico de inmediato.
- está amamantando. ARTOMEY DUO puede pasar a la leche materna y dañar su bebe.
- Alguna vez ha desarrollado una erupción cutánea grave o descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca después de tomar rosuvastatina u otros medicamentos relacionados

Además, no tome Artomey DUO 40 mg/10 mg (la dosis más alta):

- Si tiene problemas de riñón moderados (en caso de duda, consulte al médico).
- Si su glándula tiroides no funciona correctamente (hipotiroidismo).
- Si tiene dolores y calambres musculares repetidos o injustificados, antecedentes personales o familiares de problemas musculares o ha sufrido problemas musculares durante el tratamiento con otros medicamentos para bajar los niveles de colesterol.
- Si toma grandes cantidades de alcohol de forma habitual.
- Si es usted de origen asiático (japonés, chino, filipino, vietnamita, coreano o indio).
- Si toma otros medicamentos llamados fibratos para disminuir el colesterol

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

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar ARTOMEY DUO?

Informe a su médico si usted:

- Tiene dolores y calambres musculares repetidos o injustificados, un historial personal o familiar de problemas musculares o un historial previo 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. Constante.
- Tiene o tuvo problemas de hígado
- Tiene o tuvo problemas de riñón
- Toma más de 2 vasos de alcohol diarios
- Tiene problemas de tiroides
- Tiene 65 años de edad o mayor
- Es asiático o de ascendencia asiática
- Está embarazada o piensa que puede estar embarazada, o está planeando quedar embarazada
- Está amamantando
- Toma medicamentos para tratar infecciones, incluyendo VIH (virus del SIDA) o hepatitis C, como por ejemplo lopinavir/ritonavir, atazanavir, simeprevir, ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir, velpatasvir, grazoprevir, elbasvir, glecaprevir y/o pibrentasvir.
- Tiene insuficiencia respiratoria grave
- Toma otros medicamentos llamados fibratos para disminuir el colesterol



- va a tener una operación. Podría tener que dejar de tomar Rosuvastatina/Ezetimiba durante un corto espacio de tiempo
- está tomando o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento llamado ácido fusídico (un medicamento para la infección bacteriana) por vía oral o inyectable. La combinación de ácido fusídico y Rosuvastatina/Ezetimiba puede producir problemas musculares graves (rabdomiólisis)
- está tomando regorafenib (un medicamento para tratar el cáncer).
- Si tiene o ha tenido miastenia (una enfermedad que cursa con debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar) o miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares), ya que las estatinas a veces pueden agravar la enfermedad o provocar la aparición de miastenia (ver **¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER ARTOMEY DUO?**).

¿Puedo tomar ARTOMEY DUO con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Tomar ARTOMEY DUO con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

- Ciclosporina
- Gemfibrozil
- Inhibidores de la Proteasa
- Anticoagulantes cumarínicos como warfarina ticagrelor o clopidogrel
- Niacina
- Fenofibrato
- Antiácidos
- Enzimas del grupo del Citocromo P450
- Anticonceptivos orales
- Colestiramina
- Regorafenib
- 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 (utilizados para neutralizar el ácido del estómago, ya que reducen el nivel de rosuvastatina en plasma).
- Eritromicina
- 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 Rosuvastatina/Ezetimiba. La toma de este medicamento junto con ácido fusídico puede ocasionar raramente debilidad, dolor o sensibilidad musculares (rabdomiólisis).
- Un anticonceptivo oral
- Terapia de reemplazo hormonal (aumento de los niveles de hormonas en la sangre).

Si no está seguro pregunte a su médico o farmacéutico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

¿CÓMO DEBO TOMAR ARTOMEY DUO?

Tome ARTOMEY DUO exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración.



AMBOS COMPRIMIDOS DEBERÁN TOMARSE CONJUNTAMENTE 1 VEZ AL DÍA, en cualquier momento, junto o alejado de las comidas.

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de ARTOMEY DUO sin consultar primero a su médico.

Su médico puede realizarle análisis de sangre para controlar niveles de colesterol antes y durante su tratamiento con ARTOMEY DUO. Su dosis de ARTOMEY DUO puede ser modificada por su médico de ser necesario.

El médico puede indicarle una dieta para reducir el colesterol antes de darle ARTOMEY DUO. Continúe con esta dieta cuando tome ARTOMEY DUO.

Espere por lo menos 2 horas después de tomar Rosuvastatina/Ezetimiba para tomar un antiácido que contenga combinación de aluminio e hidróxido de magnesio.

LA DOSIS MÁXIMA DE ROSUVASTATINA ES DE 40 mg POR DÍA.

LA DOSIS MÁXIMA DE EZETIMIBA ES SIEMPRE 1 COMPRIMIDO DE 10 mg POR DÍA

Modo de administración

La dosis diaria recomendada de ARTOMEY DUO está compuesta por un comprimido circular, **color blanco** de Ezetimiba y un comprimido recubierto **color salmón-rosado** de forma oblonga para Rosuvastatina 5mg o 40mg (Figura 1a); o de forma circular para Rosuvastatina 10mg o 20mg (Figura 1b).

1. Corte el blister de aluminio por la línea troquelada. Cada sector contiene la dosis diaria recomendada de ARTOMEY DUO.

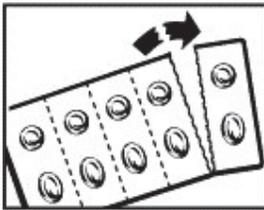


Figura 1a

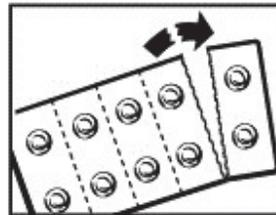
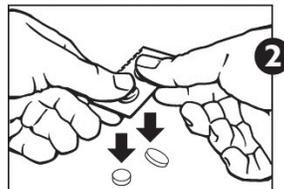
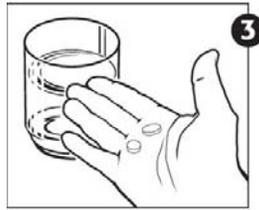


Figura 1b

2. Presione sobre las burbujas para liberar el comprimido de Ezetimiba color blanco (forma circular) y el comprimido recubierto de Rosuvastatina color salmón-rosado (forma oblonga o forma circular)



3. Ingiera el comprimido recubierto de Rosuvastatina y el comprimido de Ezetimiba en una única toma, en el momento del día que le indique su médico.



¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

Si usted deja de tomar una dosis de ARTOMEY DUO, tómelas tan pronto como lo recuerde. Tenga en cuenta que no puede tomar 2 dosis de ARTOMEYDUO con un intervalo menor a 12 horas.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si toma más de la dosis recetada de ARTOMEY DUO, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777”.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER ARTOMEY DUO?

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

Es importante que conozca cuáles pueden ser estos efectos adversos.

Deje de tomar ARTOMEY DUO y busque asistencia médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- cualquier dolor, sensibilidad o debilidad musculares no justificados que dure más tiempo de lo esperado. Esto se debe a que los problemas musculares, incluida la destrucción de fibras musculares que daña los riñones, pueden ser graves y podrían desembocar en un trastorno potencialmente mortal (rabdomiólisis). Rara (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas);
- reacciones alérgicas graves (angioedema) cuyos signos incluyen hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta, dificultad para tragar y respirar y un intenso picor en la piel (con urticaria). Rara (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas);
- manchas en el tronco rojizas no elevadas, en forma de diana o circulares, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens Johnson).
- erupción generalizada, temperatura corporal alta y ganglios linfáticos agrandados (síndrome DRESS o síndrome de hipersensibilidad a medicamentos).

Otros efectos adversos

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

- dolor de cabeza;
- estreñimiento;
- malestar general;
- dolor muscular;
- debilidad;
- mareo;
- diabetes. Esto es más probable si tiene altos los niveles de azúcar y lípidos en sangre, sobrepeso y su tensión arterial elevada. Su médico le controlará mientras esté tomando este medicamento;
- dolor de estómago;
- diarrea;
- flatulencia (exceso de gas en el tracto intestinal);



- sentirse cansado;
- niveles altos en algunos resultados de análisis de sangre de la función hepática (transaminasas).
- un aumento de la cantidad de proteínas en la orina que, por lo general, se normaliza sin necesidad de interrumpir el tratamiento con Rosuvastatina/Ezetimiba (solo con rosuvastatina 40mg).

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

- erupción cutánea, picor, urticaria;
- niveles altos en algunos resultados de análisis de sangre de la función muscular (Test de la Creatina Kinasa);
- tos;
- indigestión;
- ardor de estómago;
- dolor en las articulaciones;
- espasmos musculares;
- dolor en el cuello;
- disminución del apetito;
- dolor;
- dolor en el pecho;
- sofocos;
- tensión 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.
- un aumento de la cantidad de proteínas en la orina que, por lo general, se normaliza sin necesidad de interrumpir el tratamiento con Rosuvastatina/Ezetimiba (solo con rosuvastatina 10 mg y 20 mg).

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

- inflamación del páncreas, que provoca un dolor intenso de estómago que puede extenderse a la espalda
- disminución del número de plaquetas en la sangre, que puede causar moratones o hemorragias (trombocitopenia).
- síndrome seudolúpico (incluyendo erupción cutánea, trastornos articulares y efectos en las células sanguíneas).
- rotura muscular.

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).

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



- dificultad para respirar;
- edema (hinchazón);
- alteraciones del sueño, incluyendo insomnio y pesadillas;
- disfunción sexual;
- depresión;
- problemas respiratorios incluyendo tos persistente y/o dificultad para respirar o fiebre;
- lesiones en los tendones;
- debilidad muscular constante;
- urticaria y lesiones en forma de diana (eritema multiforme).
- sensibilidad muscular.
- cálculos o inflamación de la vesícula biliar (que puede causar dolor abdominal, náuseas, vómitos).
- Miastenia grave (una enfermedad que provoca debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar).
- Miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares).

Comunicación de efectos adversos:

Si experimentás cualquier posible efecto adverso, ya sea que aparezca o no en el prospecto, consultá a tu médico.

Te alentamos a comunicar las reacciones adversas al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También, podés comunicarte con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

¿CÓMO DEBO CONSERVAR ARTOMEY Duo?

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

RECORDATORIO

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.”

PRESENTACION

Envases conteniendo: 15 comprimidos recubiertos de Rosuvastatina 5 mg. + 15 comprimidos de Ezetimiba de 10 mg.

Envases conteniendo: 15 comprimidos recubiertos de Rosuvastatina 10 mg. + 15 comprimidos de Ezetimiba de 10 mg.

Envases conteniendo: 15 comprimidos recubiertos de Rosuvastatina 20 mg. + 15 comprimidos de Ezetimiba de 10 mg.

Envases conteniendo: 15 comprimidos recubiertos de Rosuvastatina 40 mg. + 15 comprimidos de Ezetimiba de 10 mg.

Las mismas concentraciones para envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de Rosuvastatina + 30 comprimidos de Ezetimiba.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificados Nros. 51.199 y 51.814

IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 198 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

Logo:

COLOMBO

Rosana Beatriz

Digitally signed by COLOMBO

Rosana Beatriz

DN: serialNumber=CUIL

27184764712, c=AR, cn=COLOMBO

Rosana Beatriz

Date: 2024.01.02 13:57:02 -03'00'



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-137503509 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 16:37:53 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 16:37:54 -03:00