



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-10166-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 24 de Noviembre de 2023

Referencia: 1-0047-2000-000086-23-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000086-23-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial RITMONAT® PLUS y nombre/s genérico/s EZETIMIBA - ACIDO BEMPEDOICO , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 07/02/2023 15:19:06, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 07/02/2023 15:19:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 07/02/2023 15:19:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 07/02/2023 15:19:06 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización dela especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 18/10/2023 13:47:50 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 18/10/2023 13:47:50 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000086-23-4

nm

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.11.24 11:33:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

RITMONAT® PLUS
180/10
ÁCIDO BEMPEDOICO
EZETIMIBE
Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de **RITMONAT® PLUS** contiene: Ácido Bempedoico 180 mg, Ezetimibe 10 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Hidroxipropilcelulosa, Polivinilpirrolidona, Lauril sulfato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato c.s.p, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 4000, Talco, Laca aluminica FD&C Azul N° 1 (CI: 42090).

Este medicamento contiene lactosa.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

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

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: ver prospecto adjunto

PRESENTACIONES

RITMONAT® PLUS se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXXX.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 |
elea.com

Elaborado en

Fecha de última revisión:



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de información para el paciente

RITMONAT® PLUS

Ácido Bempedoico – Ezetimibe

Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento, y cada vez que renueve su receta. Podría contener nueva información. Conserve esta información, puede necesitar leerla nuevamente.

- Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aun cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.
- Este medicamento sólo debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.
- Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no descriptos en este texto.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es **RITMONAT® PLUS** y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **RITMONAT® PLUS**?
3. ¿Cómo tomar **RITMONAT® PLUS**?
4. Posibles efectos adversos.
5. ¿Cómo debo conservar **RITMONAT® PLUS**?
6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es **RITMONAT® PLUS** y para qué se utiliza?

RITMONAT® PLUS es un medicamento de venta bajo receta que contiene 2 agentes que reducen el colesterol “malo” (también denominado “colesterol LDL”): Ácido Bempedoico y Ezetimibe. **RITMONAT® PLUS** se utiliza como complemento de una dieta y otros hipolipemiantes para tratar adultos con:

- hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe). La HeFH es una enfermedad hereditaria que provoca niveles elevados de colesterol "malo", denominado lipoproteína de baja densidad (LDL).
- enfermedades del corazón que necesitan una reducción adicional de los niveles de colesterol "malo" (cLDL).
- Se desconoce si **RITMONAT® PLUS** es seguro y eficaz para las personas con problemas renales graves incluidas aquellas con enfermedad renal terminal que están en diálisis.
- Se desconoce si **RITMONAT® PLUS** es seguro y eficaz para las personas con insuficiencia renal moderada a grave. Se desconoce si **RITMONAT® PLUS** es seguro y eficaz en niños menores de 18 años.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar RITMONAT® PLUS?

No debe tomar RITMONAT® PLUS:

- si es alérgico cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si está embarazada o cree que pueda estarlo.
- Si está en periodo de lactancia o tiene planeado amamantar.
-

Suspenda el tratamiento con **RITMONAT® PLUS**, llame a su médico o diríjase a un hospital con sala de emergencias de inmediato si aparece alguno de los siguientes signos o síntomas de reacción alérgica:

- Hinchazón de su cara, labios, boca o lengua
- sibilancia
- picazón intensa
- aceleración de los latidos del corazón o palpitaciones en el pecho
- dificultad para respirar
- erupción cutánea, enrojecimiento o hinchazón
- mareos o desmayos

Vea el final de este prospecto para conocer toda la lista de componentes de **RITMONAT® PLUS**

Tenga cuidado especial con RITMONAT® PLUS:

- si alguna vez ha tenido gota.
- si tiene problemas de riñón graves.
- si tiene o tuvo problemas tendinosos.
- si tiene problemas de hígado moderados o graves.

Ante las situaciones anteriores, consulte con su médico antes de tomar **RITMONAT® PLUS**.

Niños y adolescentes

La administración de **RITMONAT® PLUS** no está recomendada en niños y adolescentes menores de 18 años. Esto se debe a que se desconocen los efectos de este medicamento en este grupo de edad.

Uso de RITMONAT® PLUS con otros medicamentos

Consulte con su médico o con un farmacéutico si está tomando o deberá tomar otro medicamento simultáneamente con **RITMONAT® PLUS**, incluso los adquiridos sin receta.

En especial, informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

:

- Si está tomando o planea tomar simvastatina o pravastatina (otros agentes que reducen el colesterol). La administración de simvastatina o pravastatina con **RITMONAT® PLUS** puede aumentar el riesgo de aparición de dolor o debilidad (miopatía).
- Ciclosporina (utilizada con frecuencia en pacientes con trasplante de órganos).
- Fibratos (utilizados para reducir el colesterol).
- Colestiramina (utilizados para reducir el colesterol).

Embarazo y lactancia

No tome este medicamento si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, ya que existe una posibilidad de que pueda dañar al feto. consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si queda embarazada mientras esté tomando este medicamento, llame inmediatamente a su médico y deje de tomar **RITMONAT® PLUS**.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de **RITMONAT® PLUS** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Sin embargo, algunas personas se marean después de tomar **RITMONAT® PLUS**. Evite conducir o usar máquinas si piensa que su capacidad de reacción está disminuida. puede causar mareo, lo que puede afectar a la capacidad de concentración y reacción. Si está afectado, no conduzca ni utilice máquinas.

RITMONAT® PLUS contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento

3. ¿Cómo tomar RITMONAT® PLUS?

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

La dosis recomendada es de un comprimido diario.

Trague le comprimido de **RITMONAT® PLUS** entero. **No** divida, triture ni mastique los comprimidos.

RITMONAT® PLUS puede tomarse con o sin alimentos.

Si toma un medicamento que reduce el colesterol mediante la unión a ácidos biliares, como la colestiramina, tome **RITMONAT® PLUS** al menos 2 horas antes o 4 horas después de haber tomados tales medicamentos.

Consulte con su médico si no está seguro si toma o no tales medicamentos.

Si olvidó tomar RITMONAT® PLUS

Si se da cuenta de que se ha olvidado:

- una dosis más tarde el mismo día, tome la dosis olvidada y tome la dosis siguiente a la hora habitual al día siguiente.
- la dosis del día anterior tome su comprimido a la hora habitual y no tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con RITMONAT® PLUS

No deje de tomar **RITMONAT® PLUS** sin el permiso de su médico, ya que su colesterol puede aumentar otra vez.

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

Si toma más RITMONAT® PLUS del que debe

Si toma más **RITMONAT® PLUS** del que debe, consulte a un médico o acuda a un hospital inmediatamente. Lleve el envase del medicamento y este prospecto con usted.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro Nacional de Intoxicaciones, Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas:

Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

4. Posibles efectos adversos

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de RITMONAT® PLUS?

Al igual que todos los medicamentos, **RITMONAT® PLUS** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Con este medicamento pueden producirse los siguientes efectos adversos.

RITMONAT® PLUS puede causar los siguientes efectos secundarios graves:

- **Niveles elevados de ácido úrico en sangre (hiperuricemia).** Esto puede ocurrir

en las primeras 4 semanas del tratamiento con **RITMONAT® PLUS** y continuar durante todo el tratamiento. Su médico puede solicitarle análisis para supervisar sus niveles de ácido úrico en sangre durante el tratamiento con **RITMONAT® PLUS**. Los niveles elevados de ácido úrico pueden provocar gota. Llame a su médico si aparecen los siguientes síntomas de hiperuricemia y gota:

- dolor del pie intenso especialmente en la articulación del dedo,
- articulaciones sensibles,
- articulaciones calientes,
- hinchazón articular,
- enrojecimiento.

La gota puede producirse con mayor frecuencia no solo en personas que han tenido gota previamente, sino en aquellas que nunca la han tenido.

- **Rotura o lesión de tendón. Las personas que toman Ácido Bempedoico, uno de los componentes de RITMONAT® PLUS, pueden sufrir problemas en los tendones.** Los tendones son cordones de tejido resistente que conectan los músculos a los huesos. Los síntomas de los problemas tendinosos pueden ser dolor, hinchazón, desgarros e inflamación de tendones del brazo, del hombro y de la parte posterior del tobillo (Aquiles).

La rotura de tendón puede ocurrir durante el tratamiento con RITMONAT® PLUS. Las roturas de tendón pueden ocurrir en semanas o meses tras el inicio del tratamiento con **RITMONAT® PLUS**.

Durante el tratamiento con RITMONAT® PLUS, el riesgo de problemas tendinosos puede aumentar en los siguientes casos:

- sí tiene más de 60 años,
- sí toma antibióticos (fluoroquinolonas),
- si tiene o tuvo problemas tendinosos,
- sí toma esteroides (corticosteroides),
- sí tiene insuficiencia renal.

Suspenda el tratamiento con RITMONAT® PLUS de inmediato y busque ayuda médica si tiene cualquiera de los siguientes signos o síntomas de rotura de tendón:

- sí escucha o siente un chasquido o estallido en una zona tendinosa,
- hematomas en la zona del tendón justo después de la lesión,
- incapacidad para mover la zona afectada o apoyar peso en ella.

Suspenda el tratamiento con **RITMONAT® PLUS** hasta que el médico haya descartado la rotura del tendón. Evite hacer ejercicio y utilizar la zona afectada. Las zonas más comunes de dolor e hinchazón son el manguito rotador (el hombro), el tendón del bíceps (parte superior del brazo) y el tendón de Aquiles en la parte posterior del tobillo. Esto puede ocurrir en otros tendones.

Hable con su médico sobre el riesgo de rotura de tendón con el uso continuado de RITMONAT® PLUS. Quizás necesite otro medicamento hipolipemiante para tratar sus niveles de colesterol.

Los efectos secundarios más frecuentes de RITMONAT® PLUS son los

siguientes:

- Síntomas de resfrío común, gripe o similar,
- dolor de espalda,
- bronquitis,
- anemia,
- diarrea,
- síntomas de espasmos musculares,
- dolor estomacal,
- dolor de hombros, piernas o brazos,
- enzimas hepáticas elevadas,
- fatiga.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. ¿Cómo debo conservar RITMONAT® PLUS?

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

Conservar en su envase original.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

6. Contenido del envase e información adicional

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp Lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Composición de RITMONAT® PLUS

Cada comprimido recubierto de **RITMONAT® PLUS** contiene:

Principio activo: Ácido Bempedoico 180 mg y Ezetimibe 10 mg.

Principios inactivos: celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Hidroxipropilcelulosa, Polivinilpirrolidona, Lauril sulfato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato c.s.p, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 4000, Talco, Laca aluminica FD&C Azul N° 1 (Cl: 42090).

Presentaciones de RITMONAT® PLUS

RITMONAT® PLUS se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL

Este medicamento ha sido prescrito para su condición clínica actual, debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase exterior. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

“Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien 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 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXXX.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 |elea.com

Elaborado en ,,,,

Fecha de última revisión:

PROSPECTO
RITMONAT® PLUS
Ácido Bempedoico – Ezetimibe
Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de **RITMONAT® PLUS** contiene: Ácido Bempedoico 180 mg, Ezetimibe 10 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Hidroxipropilcelulosa, Polivinilpirrolidona, Lauril sulfato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato c.s.p, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 4000, Talco, Laca aluminica FD&C Azul N° 1 (CI: 42090).

Este medicamento contiene lactosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes modificadores de los lípidos en combinación con otros medicamentos.

Código ATC: C10BA10

INDICACIONES

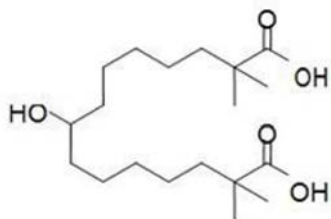
RITMONAT® PLUS está indicado como complemento de la dieta y en combinación con la dosis máxima tolerada de estatinas para el tratamiento en adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) o con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida que requiera una mayor reducción de colesterol LDL.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Los comprimidos de **RITMONAT® PLUS** para uso oral contienen Ácido Bempedoico, un inhibidor de la adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL), y Ezetimibe, un inhibidor de la absorción del colesterol dietético.

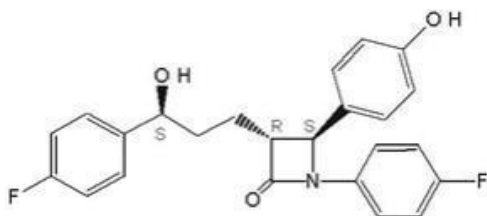
El nombre químico del Ácido Bempedoico es 8-hidroxi-2,2,14,14-tetrametil-ácido pentadecanedioico. La fórmula molecular es C₁₉H₃₆O₅, y su peso molecular es de 344,5 gramos/mol. El Ácido Bempedoico es un polvo cristalino de color blanco a blanquecino muy soluble en etanol, isopropanol y tampón fosfato de pH 8,0, e insoluble en agua y soluciones acuosas de pH inferior a 5.

Fórmula estructural:



El nombre químico del Ezetimibe es 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3-(4-fluorofenil)-3(S)- hidroxipropil]-4(S)-(4- hidroxifenil)-2-azetidiona. La fórmula molecular es C₂₄H₂₁F₂NO₃ y su peso molecular es de 409,4 gramos/mol. El Ezetimibe es un polvo blanco cristalino de soluble a muy soluble en etanol, metanol y acetona, y prácticamente insoluble en agua.

Fórmula estructural:



Mecanismo de acción

RITMONAT® PLUS contiene Ácido Bempedoico y Ezetimibe, dos compuestos reductores del colesterol LDL con mecanismos de acción complementarios. **RITMONAT® PLUS** reduce los niveles elevados del colesterol LDL mediante la inhibición de la síntesis del colesterol en el hígado y la absorción en el intestino.

Ácido Bempedoico

El Ácido Bempedoico es un inhibidor de la adenosina trifosfato citrato liasa (ACL) que reduce el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) mediante la inhibición de la síntesis del colesterol en el hígado. La ACL es una enzima previa de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) en la ruta de la biosíntesis del colesterol. El Ácido Bempedoico y su metabolito activo, ESP15228, requieren la activación de la coenzima A (CoA) por la acil-CoA sintetasa [1] de cadena muy larga (ACSVL1) a ETC-1002-CoA y ESP15228-CoA, respectivamente. La ACSVL1 se expresa principalmente en el hígado. La inhibición de la ACL por ETC-1002- CoA provoca una disminución de la síntesis del colesterol en el hígado y reduce el colesterol LDL en sangre mediante el aumento de la expresión génica de los receptores de lipoproteínas de baja densidad.

Ezetimibe

Ezetimibe reduce el colesterol en sangre inhibiendo la absorción del colesterol por el intestino delgado. Se ha demostrado que la diana molecular de Ezetimibe es el transportador de esteroles Niemann-Pick C1-L 1 (NPC1L1), que interviene en la captación intestinal de colesterol y de los fitoesteroles. Ezetimibe se localiza en el borde cuticular del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, lo que provoca una disminución en la transferencia del colesterol intestinal al hígado. Esto genera una reducción del almacenamiento de colesterol hepático y un aumento en los receptores de LDL, lo que provoca la eliminación del colesterol de la sangre

Propiedades farmacodinámicas

La administración de Ácido Bempedoico y Ezetimibe en combinación con la dosis máxima tolerada de estatinas, con o sin otros agentes modificadores de los lípidos, disminuye el colesterol LDL, colesterol no de lipoproteínas de alta densidad (C no HDL), la apolipoproteína B (Apo B) y el colesterol total (CT) en pacientes con hipercolesterolemia.

Electrofisiología cardíaca

Se realizó un ensayo de QT para Ácido Bempedoico. A una dosis de 240 mg (1,3 veces la dosis máxima recomendada), el Ácido Bempedoico no prolongó el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante.

No se ha analizado el efecto de **RITMONAT® PLUS** o de Ezetimibe en el intervalo QT.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad de los comprimidos de 180mg de Ácido Bempedoico y 10 mg de Ezetimibe combinados fue similar a la de los comprimidos individuales coadministrados. Los valores de la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) para el Ácido Bempedoico y su metabolito activo (ESP15228) fueron similares en ambas fórmulas, pero los valores del glucurónido de Ezetimibe y de la $C_{m\acute{a}x}$ de Ezetimibe fueron aproximadamente un 22% y un 13% inferiores, respectivamente, para la combinación respecto de los comprimidos individuales coadministrados. Dado el alcance general similar del glucurónido de Ezetimibe y de la exposición a Ezetimibe (según la medición del ABC), es poco probable que una $C_{m\acute{a}x}$ un 22% menor sea clínicamente relevante.

Ácido Bempedoico

Tras la administración única oral de 180 mg de Ácido Bempedoico y 10 mg de Ezetimibe, la $C_{m\acute{a}x}$ (\pm SD) y el ABC medios del Ácido Bempedoico fueron de 12,6 (\pm 2,80) $\mu\text{g/ml}$ y de 202 (\pm 43,4) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, respectivamente; la mediana del tiempo hasta la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) fue de 3,0 horas. Tras la administración de dosis múltiples de Ácido Bempedoico en monoterapia, la concentración plasmática máxima en estado estacionario ($C_{m\acute{a}x}$) y el ABC a 180 mg/día fueron de 20,6 \pm 6,1 $\mu\text{g/ml}$ y de 289,0 \pm 96,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente. La farmacocinética del Ácido Bempedoico en estado estacionario fue generalmente lineal en un intervalo de >60 mg a 220 mg (aproximadamente 33% a 122% de la dosis recomendada de 180 mg diarios). No hubo cambios dependientes del tiempo en la farmacocinética del Ácido

Bempedoico tras la administración repetida a la dosis recomendada; el Ácido Bempedoico alcanzó un estado estacionario luego de 7 días. La tasa media de acumulación del Ácido Bempedoico fue de aproximadamente 2,3 veces.

La $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC en estado estacionario del metabolito activo (ESP15228) del Ácido Bempedoico fue de $2,8 \pm 0,9 \mu\text{g/ml}$ y de $51,2 \pm 17,2 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente. El ESP15228 probablemente haya contribuido en menor medida a la actividad clínica general del Ácido Bempedoico, según la exposición sistémica, la potencia relativa y las propiedades farmacocinéticas.

Ezetimibe

Tras una administración única de 180 mg de Ácido Bempedoico y 10 mg de Ezetimibe en adultos en ayunas, se alcanzó una $C_{m\acute{a}x}$ media (\pm SD) de Ezetimibe de $3,56 \pm 1,90 \text{ ng/ml}$ con una mediana del $T_{m\acute{a}x}$ de 5 h. Los valores de la $C_{m\acute{a}x}$ media del glucurónido de Ezetimibe de $107 \pm 46 \text{ ng/ml}$ se alcanzaron con una mediana del $T_{m\acute{a}x}$ de 1 h. En el caso de la monoterapia con Ezetimibe, no hubo una desviación sustancial de la proporcionalidad de dosis entre 5 mg y 20 mg (de 0,5 a 2 veces la dosis recomendada). No se puede determinar la biodisponibilidad absoluta de Ezetimibe ya que el compuesto es prácticamente insoluble en medios acuosos adecuados para inyección.

Distribución

Ácido Bempedoico

El volumen aparente de distribución (V/F) fue de 18 l. La unión a proteínas plasmáticas del Ácido Bempedoico, su glucurónido y su metabolito activo, ESP15228, fueron del 99,3%, 98,8% y del 99,2%, respectivamente. El Ácido Bempedoico no se distribuye en los glóbulos rojos.

Ezetimibe

Ezetimibe y el glucurónido de Ezetimibe se unen a las proteínas plasmáticas humanas (>90%).

Metabolismo

Ácido Bempedoico

La vía primaria de eliminación del Ácido Bempedoico es a través del metabolismo para formar acil glucurónido. El Ácido Bempedoico también se convierte de manera reversible a un metabolito activo (ESP15228) según la actividad de la aldo-ceto reductasa observada *in vitro* del hígado humano. La relación del ABC plasmática media del metabolito/fármaco original para ESP15228 tras la administración de dosis repetidas fue del 18% y permaneció constante en el tiempo. Tanto el Ácido Bempedoico como el ESP15228 se convierten en conjugados de glucurónido inactivos *in vitro* por el UGT2B7. El Ácido Bempedoico, ESP15228 y sus formas conjugadas respectivas se detectaron en plasma, por lo que el Ácido Bempedoico representa la mayoría (46%) del $\text{ABC}_{0-48\text{h}}$ y su glucurónido, el siguiente más prevalente (30%). ESP15228 y su glucurónido representaban el 10% y el 11% del $\text{ABC}_{0-48\text{h}}$ plasmática, respectivamente.

Ezetimibe

Ezetimibe se metaboliza principalmente en el intestino delgado y en el hígado a través de la conjugación de glucurónidos con excreción biliar posterior. Se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo en todas las especies evaluadas.

En humanos, Ezetimibe se metaboliza rápidamente a glucurónido de Ezetimibe. Ezetimibe y el glucurónido de Ezetimibe son los principales compuestos derivados del fármaco detectados en el plasma, y constituyen aproximadamente del 10% al 20% y del 80% al 90% del fármaco total en plasma, respectivamente. Los perfiles de concentración plasmática-tiempo muestran múltiples picos, lo que sugiere un reciclado enterohepático.

Eliminación

Ácido Bempedoico

El aclaramiento en estado estacionario (CL/F) del Ácido Bempedoico fue de 11,2 ml/min tras una dosis diaria; el aclaramiento renal del Ácido Bempedoico inalterado representó menos del 2% del aclaramiento total. La semivida media (\pm SD) del Ácido Bempedoico en humanos fue de 21 ± 11 horas en estado estacionario.

Ezetimibe

Tanto Ezetimibe como el glucurónido de Ezetimibe se eliminan del plasma con una semivida aproximada de 22 horas para ambos.

Excreción

Ácido Bempedoico

Tras la administración oral de una dosis única de 240 mg de Ácido Bempedoico (1,3 veces la dosis recomendada aprobada), el 70% de la dosis total (Ácido Bempedoico y sus metabolitos) se recuperó en orina, principalmente en forma de conjugado acil glucurónido del Ácido Bempedoico y aproximadamente un 30% se recuperó en heces. Menos del 5% de la dosis administrada se excretó en forma de Ácido Bempedoico inalterado en heces y orina combinadas.

Ezetimibe

Tras la administración oral de ¹⁴C-Ezetimibe (20 mg) a personas, Ezetimibe total (Ezetimibe y glucurónido de Ezetimibe) representaba aproximadamente el 93% de la radiactividad total en plasma. Aproximadamente el 78% y el 11% de la radiactividad administrada se recuperaron en heces y en orina, respectivamente, durante un periodo de recolección de 10 días. Al cabo de 48 horas, no había niveles detectables de radiactividad en el plasma. Ezetimibe fue el componente principal en heces, y representó el 69% de la dosis administrada, mientras que el glucurónido de Ezetimibe fue el componente principal en orina, y representó el 9% de la dosis administrada.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de **RITMONAT® PLUS** en combinación con la dosis máxima tolerada de estatinas es de un comprimido diario por vía oral. Un comprimido de **RITMONAT® PLUS** contiene 180 mg de Ácido Bempedoico y 10 mg de Ezetimibe.

Los comprimidos se deben tragar enteros. **RITMONAT® PLUS** puede ingerirse con o sin alimentos. Tras iniciar el tratamiento con **RITMONAT® PLUS** analizar los niveles de lípidos entre las semanas 8 y 12.

Administración conjunta con secuestradores de ácido biliar

Ingerir al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de la ingesta de secuestradores de ácido biliar.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se dispone de datos limitados de pacientes con insuficiencia renal grave (definida como una tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m²) y no se ha estudiado el Ácido Bempedoico en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) sometidos a diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). No se recomienda el tratamiento con **RITMONAT® PLUS** en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C) debido a los efectos no conocidos del aumento de la exposición a Ezetimibe.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **RITMONAT® PLUS** en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

CONTRAINDICACIONES

RITMONAT® PLUS está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad conocida a Ácido Bempedoico, Ezetimibe o alguno de los excipientes incluidos en su formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hiperuricemia

El Ácido Bempedoico inhibe la OAT2 tubular renal y puede aumentar los niveles de ácido úrico en sangre. En ensayos clínicos, el 26% de los pacientes con valores normales de ácido úrico iniciales, tratados con Ácido Bempedoico (contra el 9,5% que recibió placebo) tuvo hiperuricemia una o más veces, mientras que en el 3,5% de los pacientes se notificó

hiperuricemia clínicamente relevante como reacción adversa (contra el 1,1% que recibió placebo).

Los aumentos en los niveles de ácido úrico ocurren generalmente dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento y continúan durante el tratamiento. Tras 12 semanas de tratamiento, el aumento medio del ácido úrico ajustado con placebo comparado con el valor inicial fue de 0,8 mg/dl para los pacientes tratados con Ácido Bempedoico.

El aumento de los niveles de ácido úrico en sangre puede provocar gota. En ensayos clínicos, se notificó casos de gota en el 1,5% de los pacientes tratados con Ácido Bempedoico contra el 0,4% de los pacientes que recibieron placebo. El riesgo de episodios de gota fue mayor en los pacientes con antecedentes de gota (11,2% de Ácido Bempedoico contra 1,7% de placebo); sin embargo, la gota también se presentó con más frecuencia que el placebo en los pacientes tratados con Ácido Bempedoico sin antecedentes de gota (1,0% de Ácido Bempedoico contra 0,3% de placebo).

Aconseje a los pacientes que contacten a su médico de inmediato si desarrollan síntomas de hiperuricemia. Supervisar el ácido úrico en sangre según indicación médica. Supervisar los signos y los síntomas de los eventos de hiperuricemia e iniciar un tratamiento con hipouricemiantes, según corresponda.

Rotura de tendón

El Ácido Bempedoico está relacionado con un mayor riesgo de rotura o lesión de tendón. En ensayos clínicos, la rotura de tendón ocurrió en el 0,5% de los pacientes tratados con Ácido Bempedoico contra el 0% de aquellos tratados con placebo, e involucró el manguito rotador (hombro), el tendón de bíceps o el tendón de Aquiles. La rotura de tendón ocurrió de semanas a meses tras el inicio del tratamiento con Ácido Bempedoico. La rotura de tendón puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes mayores de 60 años, en aquellos que toman corticosteroides o fluoroquinolonas, en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con antecedentes de enfermedades de los tendones.

Interrumpir **RITMONAT® PLUS** de inmediato si el paciente sufre rotura de tendón. Considerar interrumpir el tratamiento con **RITMONAT® PLUS** si el paciente sufre dolor, hinchazón o inflamación de las articulaciones.

Aconsejar a los pacientes hacer reposo ante el primer signo de tendinitis o rotura de tendón. Considerar una terapia alternativa para pacientes con antecedentes de enfermedades de los tendones o rotura de tendón.

Interacciones

No se ha realizado estudios de interacciones farmacológicas farmacocinéticas específicos con la combinación a dosis fija de Ácido Bempedoico y Ezetimibe. Las interacciones farmacológicas que se han identificado en estudios con Ácido Bempedoico o Ezetimibe determinan las interacciones que pueden producirse con la combinación a dosis fija Ácido Bempedoico y Ezetimibe.

Simvastatina

<i>Impacto clínico:</i>	El uso concomitante de Ácido Bempedoico con simvastatina provoca un aumento en la concentración de simvastatina y puede aumentar el riesgo de miopatía relacionada con simvastatina.
<i>Intervención:</i>	Evitar el uso concomitante de RITMONAT® PLUS con más de 20 mg de simvastatina.
Pravastatina	
<i>Impacto clínico:</i>	El uso concomitante de Ácido Bempedoico con pravastatina provoca un aumento en la concentración de pravastatina y puede aumentar el riesgo de miopatía relacionada con pravastatina.
<i>Intervención:</i>	Evitar el uso concomitante de RITMONAT® PLUS con más de 40 mg de pravastatina.
Ciclosporina	
<i>Impacto clínico:</i>	El uso concomitante de Ezetimibe con ciclosporina aumenta las concentraciones de Ezetimibe y de ciclosporina.
<i>Intervención:</i>	Supervisar las concentraciones de ciclosporina en los pacientes que reciben RITMONAT® PLUS y ciclosporina. En pacientes tratados con ciclosporina, debe evaluarse cuidadosamente los posibles efectos del aumento de la exposición a Ezetimibe por el uso concomitante considerando los beneficios de las alteraciones en los niveles de lípidos que proporciona RITMONAT® PLUS .
Fibratos	
<i>Impacto clínico:</i>	Tanto el fenofibrato como la Ezetimibe pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis y provocar colelitiasis. No se recomienda la coadministración de RITMONAT® PLUS con fibratos que no sean fenofibrato.
<i>Intervención:</i>	Si se sospecha colelitiasis en un paciente que recibe RITMONAT® PLUS y fenofibrato, se deben indicar los estudios de vesícula biliar y debe considerarse una terapia hipolipemiante alternativa.
Colestiramina	
<i>Impacto clínico:</i>	El uso concomitante de la combinación a dosis fija de Ácido Bempedoico y Ezetimibe y colestiramina disminuye la concentración de Ezetimibe. Esto puede provocar menor eficacia.
<i>Intervención:</i>	Ingerir RITMONAT® PLUS al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de la ingesta de secuestradores de ácido biliar.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

La administración concomitante de Ácido Bempedoico con dosis de Ezetimibe en ratas a exposiciones totales sistémicas >50 veces la exposición clínica en humanos no alteró el perfil toxicológico ni del Ácido Bempedoico ni de Ezetimibe. El Ácido Bempedoico en combinación con Ezetimibe no alteró los efectos en el perfil de desarrollo embrionofetal del Ácido Bempedoico o Ezetimibe.

Ácido Bempedoico

Ácido Bempedoico dio negativo para mutagenicidad en un ensayo de Ames *in vitro* y negativo para clastogenicidad en el ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos *in vitro*. El Ácido Bempedoico fue negativo tanto en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratón como

en el ensayo cometa in vivo de micronúcleos/hígado en médula ósea de rata. En un estudio de carcinogenia en ratas de 2 años de duración, se suministró a ratas Wistar dosis orales de Ácido Bempedoico de 3, 10 y 30 mg/kg/día. Se observó un aumento de la incidencia de adenomas hepatocelulares en hígado y adenomas hepatocelulares combinados con carcinomas, adenomas de células foliculares de la glándula tiroides y adenomas de células foliculares combinados con carcinomas, y adenomas de células de islotes pancreáticos combinados con carcinomas en ratas macho a la dosis de 30 mg/kg/día (exposición equivalente a la dosis humana máxima recomendada (MRHD), según el ABC). En un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración, se suministró a ratones CD-1 dosis orales de Ácido Bempedoico de 25, 75 y 150 mg/kg/día. Se observaron aumentos relacionados con el Ácido Bempedoico en la incidencia de adenomas hepatocelulares en hígado, carcinomas hepatocelulares y adenomas hepatocelulares combinados con carcinomas en ratones macho a 75 y 150 mg/kg/día (exposiciones equivalentes a la MRHD). Las observaciones de tumores hepáticos y tiroideos coinciden con el agonista del PPAR α en roedores. Se desconoce la relevancia en humanos de los hallazgos de tumores de células de los islotes pancreáticos. En un estudio sobre fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se administró Ácido Bempedoico por vía oral a ratas macho y hembra a dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/día. Los machos recibieron las dosis durante 28 días antes del apareamiento y las hembras, 14 días antes del apareamiento hasta el día 7 de gestación. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad de las hembras en ausencia de toxicidad materna. No se observaron efectos sobre la fertilidad en machos, pero se observaron descensos en el recuento de espermatozoides a 60 mg/kg/día (9 veces la MRHD).

Ezetimibe

Se realizó un estudio de carcinogenicidad alimentaria de 104 semanas de duración con Ezetimibe en ratas a dosis de hasta 1500 mg/kg/día (machos) y 500 mg/kg/día (hembras) (aproximadamente 20 veces la exposición humana a 10 mg diarios según el ABC_{0-24hr} para Ezetimibe total). También se realizó un estudio de carcinogenicidad alimentaria de 104 semanas de duración con Ezetimibe en ratones a dosis de hasta 500 mg/kg/día (>150 veces la exposición humana a 10 mg diarios basada en el ABC_{0-24hr} para Ezetimibe total). No hubo aumentos estadísticamente significativos en las incidencias de tumores en ratas o ratones tratados con el medicamento.

No se observaron indicios de mutagenia *in vitro* en un ensayo de mutagenia microbiana (Ames) con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli* con o sin activación metabólica. No se observaron indicios de clastogenia *in vitro* en un ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos de sangre periférica con o sin activación metabólica. Además, no se observaron indicios de genotoxicidad en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratones.

En estudios de fertilidad oral (por sonda) de Ezetimibe realizados en ratas, no hubo pruebas de toxicidad reproductiva a dosis de hasta 1.000 mg/kg/día en ratas macho o hembra (aproximadamente 7 veces la exposición humana a 10 mg diarios basada en el ABC_{0-24hr} para Ezetimibe total).

Embarazo

Suspender **RITMONAT® PLUS** en caso de embarazo, a menos que los beneficios de la terapia superen los posibles riesgos para el feto.

No hay datos disponibles sobre el uso de Ácido Bempedoico en mujeres embarazadas suficientes para evaluar el riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos mayores, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. No existe información sobre el uso de Ezetimibe en mujeres embarazadas suficiente para evaluar un riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos para la madre o el feto. En estudios de reproducción animal, el Ácido Bempedoico no fue teratogénico en ratas y conejos cuando se administró a dosis que provocaron exposiciones de hasta 11 y 12 veces, respectivamente, las exposiciones humanas a la dosis clínica máxima, según el ABC. En estudios de desarrollo embrionario de administración por vía oral (sonda) de Ezetimibe realizados en ratas y conejos durante la organogénesis, no hubo pruebas de toxicidad materna ni de efectos teratogénicos o toxicológicos embriofetales a exposiciones de hasta 10 y 150 veces la exposición humana, respectivamente, según el ABC. **RITMONAT® PLUS** disminuye la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol; por lo tanto, de acuerdo con su mecanismo de acción, **RITMONAT® PLUS** puede causar daños al feto si se suministra a mujeres embarazadas. Además, el tratamiento para la hipercolesterolemia no es generalmente necesario durante el embarazo. La aterosclerosis es un proceso crónico y la interrupción de los hipolipemiantes durante el embarazo debería repercutir de forma escasa en el resultado del tratamiento a largo plazo de la hipercolesterolemia primaria en la mayoría de las pacientes.

Lactancia

No existen datos acerca de la presencia de Ácido Bempedoico en la leche humana o animal, acerca los efectos del medicamento sobre el lactante o de los efectos sobre la producción de leche. No hay información sobre la presencia de Ezetimibe en la leche humana. Ezetimibe está presente en la leche materna de las ratas. Si se detecta la presencia de un medicamento en la leche materna de un animal, es probable que también lo esté en la leche materna de humanos. No existen datos acerca de los efectos de Ezetimibe sobre el lactante o acerca los efectos sobre la producción de leche.

RITMONAT® PLUS disminuye la síntesis de colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol. Debido al potencial de reacciones adversas graves en un lactante y según el mecanismo de acción, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con **RITMONAT® PLUS**.

Empleo en pediatría

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de **RITMONAT® PLUS** en pacientes pediátricos.

Empleo en ancianos

De los 301 pacientes en el ensayo clínico de **RITMONAT® PLUS**, 149 (50%) tenían 65 años o más, mientras que 49 (16%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o en la eficacia entre estos pacientes y aquellos más jóvenes. Otras

experiencias en ensayos clínicos no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes. Sin embargo, no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada.

Empleo en insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La experiencia con Ácido Bempedoico en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada (TFGe <30ml/min/1,73 m²), y el Ácido Bempedoico no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal que reciben diálisis.

Empleo en insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). No se recomienda el uso de **RITMONAT® PLUS** en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Child-Pugh B o C) debido a los efectos desconocidos de una mayor exposición a Ezetimibe.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de **RITMONAT® PLUS** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Al conducir vehículos o usar máquinas, se debe tener en cuenta que se han comunicado mareos con Ácido Bempedoico y con Ezetimibe.

REACCIONES ADVERSAS

En un estudio factorial, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, con 4 ramas y de 12 semanas de duración, 85 pacientes recibieron un comprimido a dosis fija de 180 mg de Ácido Bempedoico y 10 mg de Ezetimibe, una vez al día. La media de la edad de los pacientes que recibieron Ácido Bempedoico/Ezetimibe fue de 62 años, un 51% era mujeres; un 12%, hispanico; un 78%, caucásico; un 19%, negro, y un 2%, asiático. Al inicio, el 61% de los pacientes sufrieron enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica (ASCVD, por sus siglas en inglés) y fue diagnosticado con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe). Todos los pacientes recibieron Ácido Bempedoico/Ezetimibe más una estatina a dosis máxima tolerada. Se excluyó del estudio a los pacientes que tomaban 40 mg de simvastatina por día o más y a aquellos que tomaban otros hipolipemiantes (incluidos fibratos, niacina, sequestradores de ácido biliares inhibidores de PCSK9).

Las reacciones adversas provocaron la interrupción del tratamiento en el 8% de los pacientes que recibieron Ácido Bempedoico/Ezetimibe, en el 5% de aquellos que recibieron placebo, en el 10% de quienes recibieron Ácido Bempedoico y en el 12% de quienes recibieron Ezetimibe. El motivo más frecuente de la interrupción de Ácido Bempedoico/Ezetimibe fue molestia bucal (2% Ácido Bempedoico/Ezetimibe frente al 0% placebo). Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (incidencia ≥3% y mayores que con placebo) observadas con Ácido Bempedoico/Ezetimibe, pero que no se observaron en ensayos clínicos con Ácido Bempedoico o con Ezetimibe en monoterapia, fueron infección de vías urinarias (5,9% Ácido

Bempedoico/Ezetimibe frente al 2,4% con placebo), nasofaringitis (4,7% Ácido Bempedoico/Ezetimibe frente al 0% con placebo), y constipación (4,7% Ácido Bempedoico/Ezetimibe frente al 0% con placebo).

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe experiencia clínica acerca de la sobredosis de **RITMONAT® PLUS**.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Tel: (011) 4962-6666/2247,
Hospital A. Posadas, Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777,
Centro Nacional de Intoxicaciones, Tel: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica

INFORMACION ADICIONAL

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp Lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRESENTACIONES

RITMONAT® PLUS se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800 333 3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXXX.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532
jelea.com

Elaborado en

Fecha de última revisión:



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO



RITMONAT® PLUS
180/10
ÁCIDO BEMPEDOICO
EZETIMIBE

Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta

Lote:

Vto:



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

28 de noviembre de 2023

DISPOSICIÓN N° 10166

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60012

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000086-23-4**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

EZETIMIBA 10 mg - ACIDO BEMPEDOICO 180 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

675897



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 28 DE NOVIEMBRE DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 10166

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 60012

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6465

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: RITMONAT® PLUS

Nombre Genérico (IFA/s): EZETIMIBA - ACIDO BEMPEDOICO

Concentración: 10 mg - 180 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

EZETIMIBA 10 mg - ACIDO BEMPEDOICO 180 mg

Excipiente (s)

POLIVINILPIRROLIDONA 1,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 70,5 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 8 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO CSP 450 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 9 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 30,5 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3,5 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 14 mg NÚCLEO 1
TALCO 1,924 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 3,25 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 5,2 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AZUL BRILLANTE, LACA ALUMINICA (CI 42090) 0,5 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 4000 2,626 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA PP Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS SELLADO POR INDUCCIÓN CON DESECANTE

Contenido por envase primario: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR FRASCO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: NO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO. LA FECHA DE VENCIMIENTO ES EL ÚLTIMO DÍA DEL MES QUE SE INDICA.

FORMA RECONSTITUIDA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C10BA10

Acción terapéutica: Agentes modificadores de los lípidos en combinación con otros medicamentos.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: RITMONAT® PLUS está indicado como complemento de la dieta y en combinación con la dosis máxima tolerada de estatinas para el tratamiento en adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) o con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida que requiera una mayor reducción de colesterol LDL.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.	2959/2018	AV. GRAL. LEMOS N° 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.	2959/2018	AV. GRAL. LEMOS N° 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA


c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.	2959/2018	AV. GRAL. LEMOS N° 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000086-23-4



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA