



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N° 10907

BUENOS AIRES,  
04 OCT. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011400-16-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ARTOMEY DUO / ROSUVASTATIN - EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSUVASTATIN 5 mg - 10 mg - 20 mg - 40 mg - COMPRIMIDOS, EZETIMIBE 10 mg, aprobada por Certificado N° 51.199.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N°

10907

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ARTOMEY DUO / ROSUVASTATIN - EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSUVASTATIN 5 mg - 10 mg - 20 mg - 40 mg - COMPRIMIDOS, EZETIMIBE 10 mg, aprobada por Certificado N° 51.199 y Disposición N° 6641/03, propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 109 a 189.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 10907

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6641/03 los prospectos autorizados por las fojas 109 a 135, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.199 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011400-16-3

DISPOSICIÓN N°

Jfs

10907

  
**Dr. ROBERTO LEDESMA**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**10907** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.199 y de acuerdo a lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ARTOMEY DUO / ROSUVASTATIN - EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSUVASTATIN 5 mg - 10 mg - 20 mg - 40 mg - COMPRIMIDOS, EZETIMIBE 10 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7413/04.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-014574-03-6.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 10450/15.	Prospectos de fs. 109 a 189, corresponde desglosar de fs. 109 a 135.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

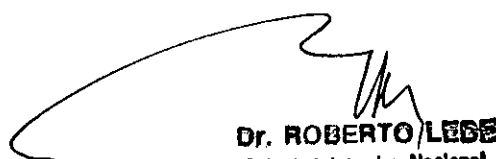
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma IVAX ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización  
Nº 51.199 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes  
de..... **04 OCT. 2016**

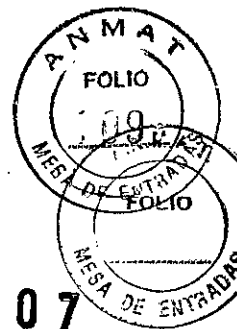
Expediente Nº 1-0047-0000-011400-16-3

DISPOSICIÓN Nº

**10907**

Jfs

  
**Dr. ROBERTO LEIDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



**PROYECTO DE FOLLETO INTERNO**

10907

04 OCT. 2016

“ARTOMEY Duo”

**ROSUVASTATIN Comprimidos recubiertos 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg.**

**EZETIMIBE Comprimidos 10 mg.**

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

<b>Cada comprimido recubierto contiene:</b>	<b>x 5mg</b>	<b>x 10 mg</b>	<b>x 20 mg</b>	<b>x 40 mg</b>
<b>Núcleo:</b>				
Rosuvastatin (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	63,00mg	126,00 mg	112,00 mg.
Celulosa microcristalina	36,79 mg	34,58 mg	69,17 mg	62,33 mg.
Fosfato de calcio	30,00 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	15,00mg	30,00 mg	30,00 mg.
<b>Cubierta:</b>				
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:**

Ezetimibe	10,00 mg
Croscarmelosa sódica	4,00 mg
Lactosa monohidrato	50,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Celulosa microcristalina	30,00 mg
Povidona	3,00 mg
Dodecilsulfato de sodio	2,00 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Hipolipemiente.

Código ATC: C10BA06

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

**Farmacodinamia - Mecanismo de acción:**

**Rosuvastatin:**

Rosuvastatin pertenece al grupo farmacoterapéutico de los inhibidores de la enzima 3-hidroxi-metilglutaril-CoA reductasa (HMG - CoA reductasa). Rosuvastatin 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.

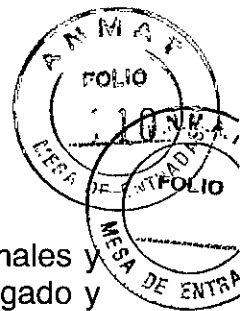
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX

TEV

10907 Group Member



Los estudios *in vivo* en animales y los estudios *in vitro* en cultivos de células animales y humanas han demostrado que rosuvastatin 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*, rosuvastatin 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.

### **Ezetimibe:**

El Ezetimibe 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 Ezetimibe 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 Ezetimibe conjuntamente 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 Ezetimibe sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular, tanto administrado solo como en combinación con un inhibidor de la HMG - CoA reductasa. El Ezetimibe 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 Ezetimibe carece de un efecto clínico importante sobre las concentraciones plasmáticas de vitaminas liposolubles y no inhibe la síntesis de hormonas esteroideas adrenocorticales. El Ezetimibe no inhibe la síntesis de colesterol hepático ni incrementa la excreción de ácidos biliares. En cambio el Ezetimibe 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**

#### **Rosuvastatin:**

##### Absorción:

En los estudios de farmacología clínica en el ser humano, las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatin 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 rosuvastatin 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:

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

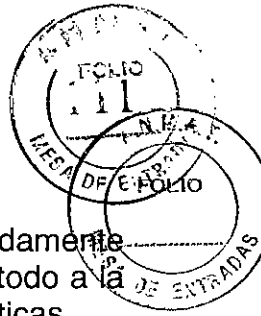
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

**IVAX**

7/17/17

10907

Group Member



El volumen medio de distribución de Rosuvastatin en estado estable es aproximadamente de 134 litros. Rosuvastatin 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 Rosuvastatin es limitado; aproximadamente un 10% de una dosis radiactiva se recupera en forma de metabolitos. El principal metabolito es N - desmetil - rosuvastatin que se forma principalmente por el citocromo P450 2C9, y los estudios *in vitro* han demostrado que N-desmetil-rosuvastatin 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, rosuvastatin 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 rosuvastatin entre hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada: No se han observado diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatin entre las poblaciones de edad avanzada ( $\geq 65$  años) y de menor edad.

Insuficiencia renal: La insuficiencia renal leve a moderada ( $CL_{cr} \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) no tuvo ninguna influencia sobre las concentraciones plasmáticas de rosuvastatin. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de rosuvastatin aumentaron en un grado clínicamente significativo (aproximadamente 3 veces) en los pacientes con insuficiencia renal grave ( $CL_{cr} < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) no hemodializados en comparación con voluntarios sanos ( $CL_{cr} > 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Hemodiálisis: Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatin 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 rosuvastatin 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

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



IVAX

TEVA

Group Member



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

## **Ezetimibe:**

### Absorción.

Luego de su administración oral el Ezetimibe es absorbido y conjugado extensamente a un compuesto glucurónico fenólico farmacológicamente activo (Ezetimibe - glucurónico). 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 ( $T_{max}$ ). Ezetimibe -glucurónico 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 Ezetimibe no modifica la absorción de la droga incrementándose un 38% la  $C_{max}$  con alimentos grasos. Ezetimibe puede ser administrado con alimentos y en ayunas.

### Distribución.

Ezetimibe 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 (ABC). Ezetimibe y Ezetimibe - glucurónico presentan una elevada tasa de unión (> al 90%) a las proteínas plasmáticas. Ezetimibe y Ezetimibe - glucurónico 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 Ezetimibe es metabolizado primariamente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con glucurónico.

### Excreción.

Es excretado a través de la vía biliar y renal. Tanto Ezetimibe como Ezetimibe - glucurónico son eliminados lentamente del plasma con una vida media aproximada a las 22 hs para ambos. El Ezetimibe es el componente más importante encontrado en las heces y representa el 69% de la dosis administrada mientras que el Ezetimibe - glucurónico 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 Ezetimibe 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 Ezetimibe 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 Ezetimibe resultaron ligeramente más elevadas (> del 20%) en mujeres que en hombres.

Insuficiencia hepática: luego de una única dosis de 10 mg de Ezetimibe el AUC para Ezetimibe 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 Ezetimibe total y Ezetimibe se incrementó aproximadamente 4 veces en comparación con los sujetos sanos.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

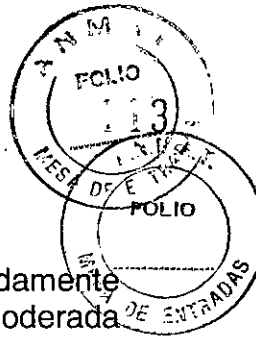
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

**IVAX**

TEVA

Group Member

10907



Los valores de AUC para Ezetimibe total y Ezetimibe 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 Ezetimibe 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 Ezetimibe administrada a pacientes con enfermedad renal severa (Clearance de creatinina  $\leq$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) los valores promedio de AUC para Ezetimibe total, Ezetimibe-glucurónido y Ezetimibe, fueron aproximadamente 1,5 veces más elevados que los observados en sujetos sanos.

### **INDICACIONES:**

#### **Rosuvastatin:**

##### **Hiperlipidemia primaria y dislipidemia mixta**

Rosuvastatin 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**

Rosuvastatin 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**

Rosuvastatin 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)**

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

##### **Hipercolesterolemia familiar homocigota**

Rosuvastatin 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**

Rosuvastatin 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**

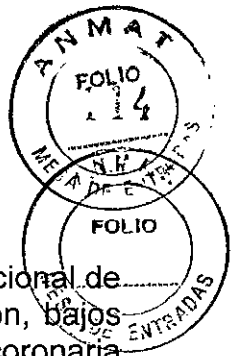
En individuos sin enfermedad cardíaca coronaria clínicamente evidente pero con incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular basado en la edad ( $\geq$  50 años en

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



Group Member



10907

hombres y  $\geq 60$  años en mujeres), PCR ultrasensible  $\geq 2$  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, rosuvastatin 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**

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

**Ezetimibe:** 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 Ezetimibe 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**

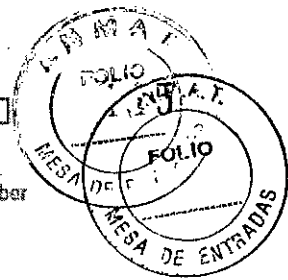
Categoría de Riesgo	Metas del LDL (mg/dL)	Nivel de LDL en el cual se deben iniciar cambios terapéuticos del estilo de vida (mg/dL)	Nivel de LDL en el cual se debe considerar la terapia con drogas (mg/dL)
Riesgo de EC <sup>a</sup> o EC Equivalente (riesgo a 10 años > 20%)	< 100	$\geq 100$	$\geq 130$ (100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

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX

TEVA  
Group Member



10907

<sup>a</sup> EC, Enfermedad Coronaria.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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, disproteinemias, 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:  $LDL - C = C - Total - (0,20 \times [TG] + HDL - C)$ . 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.

#### **POSOLÓGIA/ 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 Rosuvastatin más Ezetimibe el paciente deberá continuar con la dieta estándar para disminuir el colesterol. Las dosis de Rosuvastatin más Ezetimibe 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 Rosuvastatin más 1 comprimido de 10 mg de Ezetimibe ARTOMEY Duo 10/10). Sin embargo el inicio de la terapia con 5 mg de Rosuvastatin y 10 mg de Ezetimibe (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 Rosuvastatin más 1 comprimido de 10 mg de Ezetimibe (ARTOMEY Duo 20/10). La dosis de 40 mg diarios de Rosuvastatin asociada a 10 mg de Ezetimibe (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 ROSUVASTATIN ES DE 40 mg POR DÍA.**

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

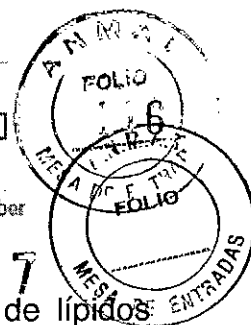
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

**IVAX**

TEVIZI  
Group Member

10907



Después del inicio y/o titulación de Rosuvastatin más Ezetimibe, 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.

### **Rosuvastatin:**

#### **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 rosuvastatin 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 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 rosuvastatin 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 rosuvastatin de 5 mg una vez al día en pacientes asiáticos ya que existe un aumento en la exposición sistémica a rosuvastatin 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**

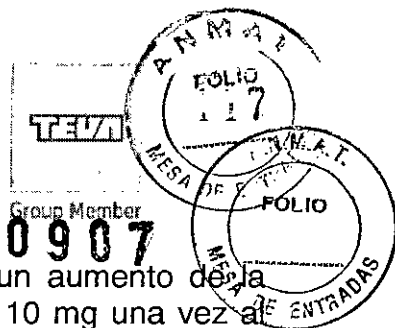
La dosis de rosuvastatin se deberá limitar a 5 mg una vez al día en pacientes que reciben ciclosporina (Ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas). La dosis de rosuvastatin se deberá limitar a 10 mg una vez al día para pacientes que reciben una combinación de lopinavir y ritonavir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

#### **Tratamiento hipolipemiante concomitante**

Rosuvastatin es sustrato de varios transportadores de proteínas (ejemplo: OATP1B1 y BCRP). Se deberá considerar una reducción de la dosis de rosuvastatin 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 e Interacciones Medicamentosas).

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



Se deberá evitar el tratamiento combinado con gemfibrozil debido a un aumento de la exposición a rosuvastatin. La dosis de rosuvastatin 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 e Interacciones Medicamentosas).

### **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 m<sup>2</sup>) no hemodializados, la dosis inicial de rosuvastatin debe ser de 5 mg una vez al día. No se debe administrar rosuvastatin 40 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se debe administrar rosuvastatin en pacientes con insuficiencia renal severa.

### **Uso en pacientes con deterioro de la función hepática.**

No existe aumento de la exposición sistémica a rosuvastatin 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 En estos pacientes la dosis recomendada es de 5mg. La dosis de 40mg está contraindicada.

### **Ezetimibe**

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

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

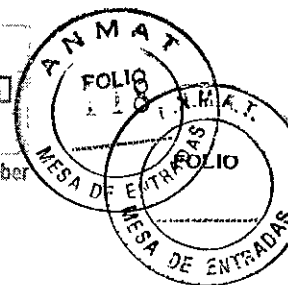
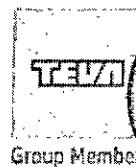
**Pacientes con insuficiencia hepática:** no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES).

**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).

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



10907

**Modo de Administración:**

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

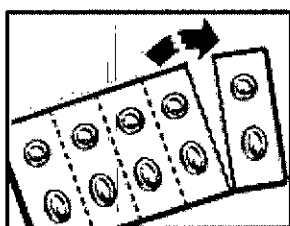


Figura 1a

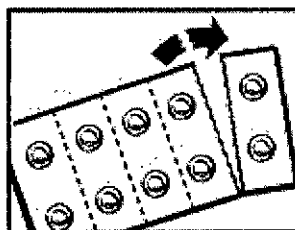
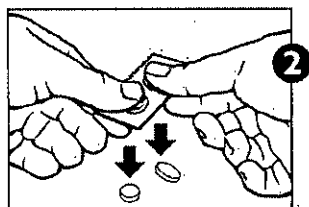
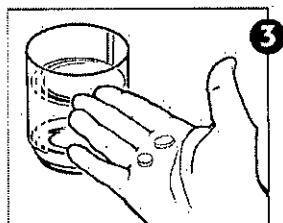


Figura 1b

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



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



  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

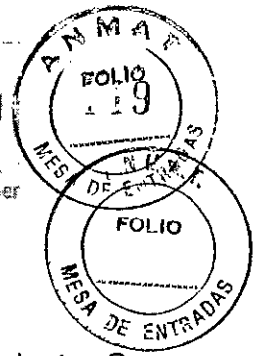


IVAX

TEVA

Group Member

10907



### CONTRAINDICACIONES:

**Rosuvastatin está contraindicado en los siguientes casos:**

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente del producto. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con rosuvastatin 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, rosuvastatin 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 rosuvastatin 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 rabdomiolisis 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 exposición a rosuvastatin
- Pacientes asiáticos
- Uso concomitante con fibratos

### Ezetimibe:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación.

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



IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



IVAX

TE/VI

Group Member



Debido a la ausencia de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas se contraindica el uso de Ezetimibe 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 Ezetimibe es excretado en la leche materna humana se contraindica el uso de Ezetimibe 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 Ezetimibe con inhibidores de la HMG - CoA reductasa en mujeres embarazadas y en período de lactancia.

## **ADVERTENCIAS**

### **Rosuvastatin:**

#### **Efectos músculo-esqueléticos:**

**Se han reportado casos de miopatía y rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobulinuria con el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatin. 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 Rosuvastatin ha sido particularmente reportado con dosis mayores a 20mg.

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

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 rosuvastatin 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 rosuvastatin 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. Rosuvastatin (y cualquier otra estatina)

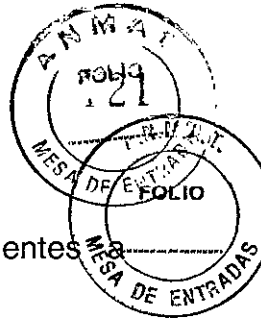
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX

TEVI

Group Member



deberán prescribirse con precaución en pacientes con factores predisponentes mioatía/rabdomiolísis. 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 fólico 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.

Rosuvastatin no deberá usarse en aquellos pacientes con cualquier condición aguda o seria que sugiera miopatía o predisponente a causar insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis (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 rosuvastatin, 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, rosuvastatin. 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

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



ictericia en los que no pudo determinarse la relación con rosuvastatin 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 rosuvastatin 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 rosuvastatin.

Rosuvastatin 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 rosuvastatin (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 rosuvastatin 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 rosuvastatin en forma concomitante, se deberá determinar el RIN antes de empezar el tratamiento con rosuvastatin 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 Interacciones Medicamentosas).

#### **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 rosuvastatin. Estos hallazgos fueron más frecuentes en los pacientes tratados con 40 mg de rosuvastatin que en los que recibieron dosis más bajas de rosuvastatin 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 rosuvastatin 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.

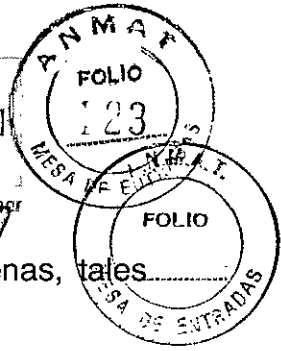
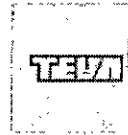
#### **Efectos Endocrinos**

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

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

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



10907

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

**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 rosuvastatin.

**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 rosuvastatin, frente a 2.3% en el grupo placebo.

**Población pediátrica**

El conocimiento de los parámetros de crecimiento en pacientes pediátricos (10 a 17 años) tomando rosuvastatin 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.

**Ezetimibe:**

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

**PRECAUCIONES**

**Rosuvastatin.**

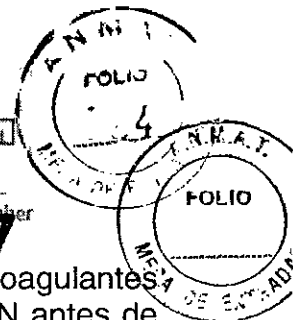
**Interacciones:**

**Anticoagulantes cumarínicos (Antagonistas de la Vitamina K):** Rosuvastatin 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

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



concomitantemente con rosuvastatin. En los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos y rosuvastatin en forma concomitante, se deberá determinar el RIN antes de empezar el tratamiento con rosuvastatin 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 rosuvastatin. Por lo tanto, debe evitarse el tratamiento combinado de rosuvastatin y gemfibrozil. Si aun así se utilizara gemfibrozil, la dosis de rosuvastatin no deberá ser superior a 10 mg una vez al día (ver Posología y Administración).

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

**Inhibidores de la Proteasa:** La administración concomitante de rosuvastatin con ciertos inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir posee diversos efectos sobre la exposición a rosuvastatin. Las combinaciones de inhibidores de la proteasa lopinavir/ritonavir y atazanavir/ritonavir aumentan la exposición de rosuvastatin (AUC) hasta tres veces [ver Tabla 1]. La dosis de rosuvastatin 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 rosuvastatin. Se deberá tener precaución cuando se administra concomitantemente rosuvastatin con inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir (ver Posología y Administración).

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

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

**Antiácidos:** el uso concomitante de antiácidos en suspensión, que contengan hidróxido de aluminio o de magnesio reduce en un 50% la concentración plasmática de Rosuvastatin. Este efecto fue mitigado cuando la toma del antiácido se realizó dos horas después de la toma del Rosuvastatin. 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 Rosuvastatin sobre las isoenzimas de este grupo. La depuración de rosuvastatin no es dependiente del metabolismo mediado por el citocromo P450 3A4 en un grado clínicamente significativo. No se han demostrado interacciones entre Rosuvastatin y fluconazol (un inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4) o ketoconazol (un inhibidor de la CYP2A6 y CYP3A4).

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

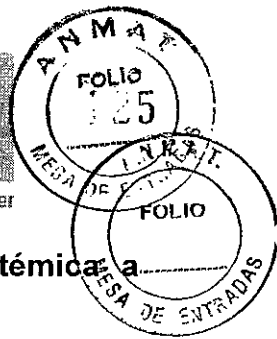
**Otras fármacos:** No se hallaron interacciones de significación clínica con digoxina, fenofibrato, drogas antihipertensivas, hipoglucemiantes o terapias de reemplazo hormonal.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



Group Member



10907

Tabla 1. Efecto de fármacos coadministrados sobre la exposición sistémica a rosuvastatin

Fármaco Coadministrado y Posología	Rosuvastatin		
	Dosis (mg)*	Variación del AUC**	Variación de la C <sub>max</sub> **
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.

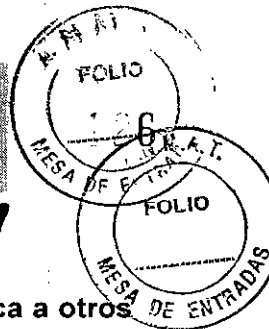
† Clínicamente significativo.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



10907

**Tabla 2. Efecto de la coadministración de rosuvastatin sobre la exposición sistémica a otros Fármacos**

Posología de rosuvastatin	Fármaco Coadministrado		
	Denominación y Dosis	Variación del AUC	Variación de la C <sub>max</sub>
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 125% NG 123%

EE = etinilestradiol, NG = norgestrel

\* Efectos farmacodinámicos clínicamente significativos

**Uso en poblaciones especiales**EmbarazoEfectos teratogénicos: Embarazo Categoría X.

Rosuvastatin 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 rosuvastatin 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. Rosuvastatin atraviesa la barrera placentaria en ratas y conejos. En ratas, rosuvastatin no tuvo efectos teratogénicos con exposiciones sistémicas equivalentes a una dosis

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



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. Rosuvastatin puede causar daños al feto si se administra a una mujer embarazada. Si la paciente se embaraza durante el tratamiento con rosuvastatin, 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.

### Lactancia

Se desconoce si rosuvastatin se 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 rosuvastatin 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 rosuvastatin 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 rosuvastatin en pacientes de 10 a 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota. Los pacientes tratados con 5 mg, 10 mg y 20 mg diarios de rosuvastatin 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 rosuvastatin 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 rosuvastatin. Rosuvastatin no ha sido sistemáticamente estudiado en pacientes prepúberes menores de 10 años de edad. No se ha estudiado rosuvastatin 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 rosuvastatin, 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 rosuvastatin 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.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

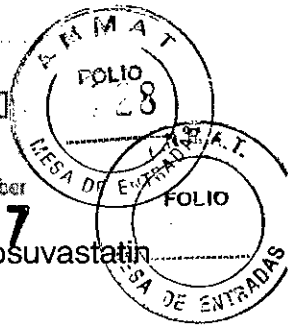


IVAX

TEL

Group Member

- 10907



El riesgo de miopatía es mayor en los pacientes de edad avanzada, por lo que rosuvastatin 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 m<sup>2</sup>) no influye en la exposición a rosuvastatin; sin embargo, la exposición a rosuvastatin aumenta en un grado clínicamente significativo en los pacientes con insuficiencia renal grave. La dosis de 40 mg de rosuvastatin está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada.

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

Insuficiencia hepática

Rosuvastatin 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 rosuvastatin, 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 rosuvastatin es aproximadamente 2 veces mayor en individuos asiáticos que en individuos caucásicos de control. La dosis de rosuvastatin deberá ajustarse en los pacientes asiáticos (ver Posología y Administración).

**Ezetimibe:**

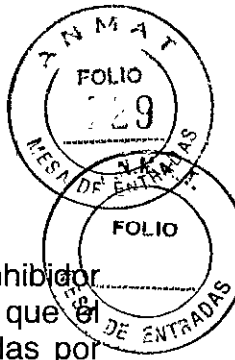
Enzimas hepáticas: en estudios clínicos controlados de monoterapia la incidencia de elevaciones de las transaminasas séricas ( $\geq 3$  veces el límite superior normal) resultó ser similar entre el Ezetimibe (0.5%) y el placebo (0.3%). En estudios clínicos incluyendo la administración de Ezetimibe conjuntamente con un inhibidor de la HMG - CoA reductasa la incidencia de elevaciones de las transaminasas séricas ( $\geq 3$  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 Ezetimibe 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 rhabdomiolisis asociadas al uso de Ezetimibe 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 Ezetimibe versus 0,1% para el placebo y 0,1% para la combinación Ezetimibe más inhibidor de la HMG - CoA reductasa versus 0,4% para el inhibidor de la HMG - CoA reductasa solo.

Interacciones: el Ezetimibe 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

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



involucrando hombres adultos sanos. Esto indicaría que el Ezetimibe no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450 pareciendo poco probable que el Ezetimibe pueda afectar el metabolismo de aquellas drogas que son metabolizadas por estas enzimas.

Warfarina: en hombres adultos sanos la administración concomitante de Ezetimibe 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 Ezetimibe 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 Ezetimibe 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 Ezetimibe ni del Ezetimibe 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 Ezetimibe total, Ezetimibe- glucurónido o Ezetimibe. La Cmax del Ezetimibe total disminuyó un 30%.

Glipizida: en hombres adultos sanos niveles plasmáticos estables de Ezetimibe 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 Ezetimibe total o el Ezetimibe.

Inhibidores de HMG - CoA reductasa: la administración conjunta de Ezetimibe (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 Ezetimibe total y del Ezetimibe 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 coleditiasis. En estudios experimentales el Ezetimibe incrementó la concentración del colesterol en la vesícula biliar, por lo que la administración concomitante de Ezetimibe 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 Ezetimibe total en un 64% y 48% respectivamente. En cambio la farmacocinética del fenofibrato no fue significativamente afectada por el Ezetimibe (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 Ezetimibe 1.7 veces, mientras que el Ezetimibe 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 Ezetimibe total y del Ezetimibe en aproximadamente 55 y 80% respectivamente. El efecto aditivo de reducción del LDL - C consecutivo a la administración de Ezetimibe con colestiramina puede verse disminuido como resultado de esta interacción.

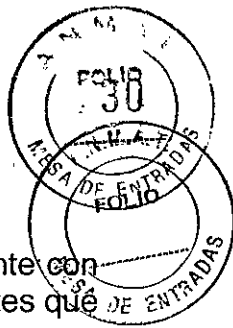
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX

TEVA

10907



Ciclosporina: los niveles de Ezetimibe total se incrementaron 12 veces en un paciente con trasplante renal que recibía múltiples fármacos incluyendo ciclosporina. Los pacientes que reciban conjuntamente Ezetimibe 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 Ezetimibe. El Ezetimibe no demostró evidencia de acción mutagénica, clastogénica o genotóxica. En estudios experimentales en ratas el Ezetimibe no afectó la fertilidad.

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

Lactancia: Debido a que no se conoce si el Ezetimibe es excretado en la leche materna humana se contraindica el uso de Ezetimibe 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 Ezetimibe con inhibidores de la HMG - CoA reductasa en mujeres embarazadas y en período de lactancia.

Uso pediátrico: la experiencia con Ezetimibe 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 Ezetimibe 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:

#### Rosuvastatin:

El 1,4% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos en los estudios clínicos controlados de rosuvastatin (estudios controlados con placebo o con un fármaco de referencia). Las reacciones adversas que más frecuentemente condujeron a la suspensión del tratamiento fueron:

- Mialgia
- Dolor abdominal
- Náuseas

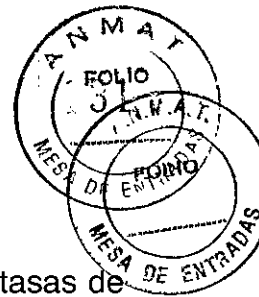
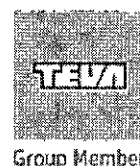
Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (incidencia  $\geq 2\%$ ) en los estudios clínicos controlados de rosuvastatin fueron:

- Cefalea
- Mialgia
- Dolor abdominal
- Astenia
- Náuseas

Frecuencia desconocida: miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección "Advertencias")

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



Group Member

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas registradas en estudios clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La Tabla 3 presenta las reacciones adversas que se reportaron en  $\geq 2\%$  de los pacientes de los estudios clínicos controlados con placebo y con una tasa superior al placebo. En estos estudios la duración del tratamiento fue de hasta 12 semanas.

**Tabla 3. Reacciones adversas\* reportadas por  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con rosuvastatin en los estudios controlados con placebo (% de pacientes)**

Reacciones Adversas	Rosuvastatin 5 mg N=291	Rosuvastatin 10 mg N=283	Rosuvastatin 20 mg N=64	Rosuvastatin 40 mg N=106	Total Rosuvastatin 5 mg – 40 mg N=744	Placebo N=382
Cefalea	5,5	4,9	3,1	8,5	5,5	5,0
Náuseas	3,8	3,5	6,3	0	3,4	3,1
Mialgia	3,1	2,1	6,3	1,9	2,8	1,3
Astenia	2,4	3,2	4,7	0,9	2,7	2,6
Constipación	2,1	2,1	4,7	2,8	2,4	2,4

\* Reacciones adversas clasificadas por término preferido COSTART.

Las otras reacciones adversas que se reportaron en los estudios clínicos fueron dolor abdominal, mareo, hipersensibilidad (incluyendo rash, prurito, urticaria y angioedema) y pancreatitis. También se han reportado las siguientes anomalías de laboratorio: proteinuria con resultados positivos de la prueba con tira reactiva y hematuria microscópica, elevación de la CPK, transaminasas, glucosa, glutamil-transpeptidasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina, y anomalías de la función tiroidea.

En un estudio clínico que incluyó 981 pacientes tratados con 40 mg de rosuvastatin (n = 700) o placebo (n = 281) con una duración media del tratamiento de 1,7 años, el 5,6% de los pacientes tratados con rosuvastatin suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en comparación con el 2,8% de los que recibieron placebo. Las reacciones adversas que más frecuentemente condujeron a la suspensión del tratamiento fueron: mialgia, elevación de las enzimas hepáticas, cefalea y náuseas.

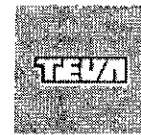
La Tabla 4 muestra las reacciones adversas que se reportaron en  $\geq 2\%$  de los pacientes y con una tasa superior a la observada con el placebo en el mencionado estudio.

**Tabla 4. Reacciones adversas\* reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con rosuvastatin y placebo (% de pacientes)**

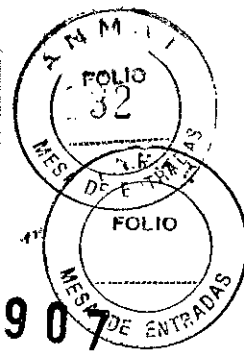
Reacciones Adversas	Rosuvastatin 40 mg N=700	Placebo N=281
Mialgia	12,7	12,1
Artralgia	10,1	7,1
Cefalea	6,4	5,3
Mareo	4,0	2,8
Elevación de CPK	2,6	0,7

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



Group Member



Dolor abdominal	2,4	1,8
†ALT >3x ULN	2,2	0,7

10907

\* Reacciones adversas clasificadas por término preferido del MedDRA.

† Frecuencia registrada como valor anormal de laboratorio.

En un estudio que incluyó pacientes tratados con 20 mg de rosuvastatin (n = 8901) o placebo (n = 8901) durante una duración media de 2 años, un porcentaje más elevado de pacientes tratados con rosuvastatin (6,6%) que con placebo (6,2%) suspendieron el medicamento del estudio debido a un evento adverso independientemente de la causalidad del tratamiento. La presencia de mialgias resultó la reacción adversa que más frecuentemente condujo a la suspensión del tratamiento (ver tabla 5).

En dicho estudio hubo una frecuencia significativamente más elevada de diabetes mellitus reportada en los pacientes que recibieron rosuvastatin (2,8%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (2,3%). La HbA1c media aumentó significativamente en un 0,1% en los pacientes tratados con rosuvastatin en comparación con los tratados con placebo. La cantidad de pacientes con una HbA1c >6,5% al final del estudio fue significativamente superior en el grupo rosuvastatin que en el de placebo.

**Tabla 5. Reacciones adversas\* reportadas en ≥2% de los pacientes tratados con rosuvastatin y Placebo (% de pacientes)**

Reacciones Adversas	Rosuvastatin 20mg N=8901	Placebo N=8901
Mialgia	7,6	6,6
Artralgia	3,8	3,2
Constipación	3,3	3,0
Náuseas	2,4	2,3

\* Reacciones adversas emergentes del tratamiento, clasificadas por término preferido del MedDRA.

Pacientes pediátricos de 10 a 17 años:

En un estudio controlado de 12 semanas de duración que incluyó varones y mujeres posmenárquicas, el perfil de seguridad y tolerancia de 5 a 20 mg diarios de rosuvastatin fue, en general, similar al del placebo. Sin embargo, se observaron elevaciones en la CPK sérica >10 veces el límite superior normal más frecuentemente en los niños tratados con rosuvastatin que en los tratados con placebo.

Experiencia Post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de rosuvastatin: artralgia, hepatitis, ictericia y pérdida de la memoria. Dado que estas reacciones se reportan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación de causa y efecto con la exposición al medicamento.

**Ezetimibe:**

El Ezetimibe 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

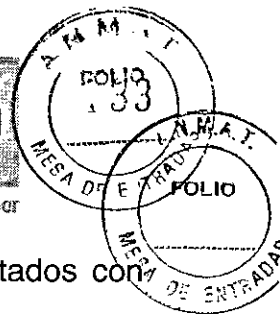
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado





Group Member



de la tasa de discontinuación del tratamiento debido a efectos adversos reportados con Ezetimibe son similares a las observadas con placebo.

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

10907

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

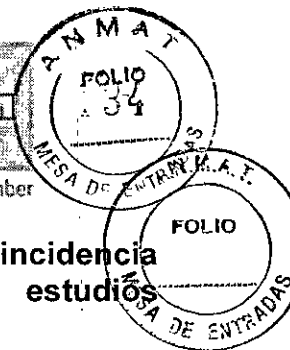
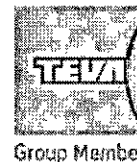
Sistema corporal / Clase de órgano Efecto adverso	Placebo (%) n= 795	Ezetimibe 10 mg (%) n=1691
<b>Cuerpo como un todo / desórdenes generales</b>	1.8	2.2
Fatiga		
<b>Desórdenes del sistema gastrointestinal</b>	2.8	3.0
Dolor abdominal	3.0	3.7
Diarrea		
<b>Infecciones</b>		
Infección viral	1.8	2.2
Faringitis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

**Combinación con inhibidores de la HMG - CoA reductasa:** en general los efectos adversos fueron similares entre la administración conjunta de Ezetimibe 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 Ezetimibe-inhibidores de la HMG - CoA reductasa que en pacientes tratados con inhibidores de la HMG - CoA reductasa solos (Ver PRECABCIONES, 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 Ezetimibe solo o concurrentemente con distintos inhibidores de la HMG - CoA reductasa se observan en la tabla siguiente.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



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 Ezetimibe y estatinas.

10907

Sistema Corporal/ clase de órgano Efecto adverso	Placebo (%) n= 259	Ezetimibe 10 mg (%) n= 262	Todas las estatinas* (%) n= 936	Ezetimibe + todas las estatinas* (%) n=925
<b>Cuerpo como un todo/ desórdenes generales</b>				
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
<b>Desórdenes del sistema gastrointestinal</b>				
Dolor abdominal	2.3	2.7	3.1	3.5
Diarrea	1.5	3.4	2.9	2.8
<b>Infecciones</b>				
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
<b>Desórdenes del sistema musculoesquelético</b>				
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 tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/ riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

**EFFECTOS EN LA HABILIDAD PARA CONDUCIR O MANEJAR MÁQUINAS**

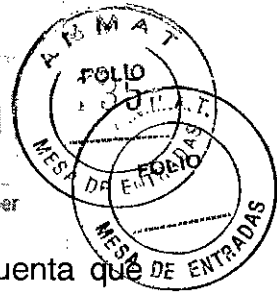
No se han conducido estudios sobre el efecto de rosuvastatin más ezetimibe en la habilidad para conducir automóviles o manejar máquinas. Sin embargo, basándose en las propiedades farmacodinámicas, es improbable que rosuvastatin más ezetimibe afecte esta

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado



Group Member



10907

habilidad. Cuando se manejan máquinas o automóviles, deberá tenerse en cuenta que pueden ocurrir mareos durante el tratamiento.

### ***SOBREDOSIFICACIÓN***

#### **Rosuvastatin:**

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 rosuvastatin.

#### **Ezetimibe:**

No han sido reportados casos con sobredosis de Ezetimibe. La administración de Ezetimibe 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 Rosuvastatin 5 mg + 15 comprimidos de ezetimibe de 10 mg.

Envases conteniendo: 15 comprimidos recubiertos de Rosuvastatin 10 mg + 15 comprimidos de ezetimibe de 10 mg.

Envases conteniendo: 15 comprimidos recubiertos de Rosuvastatin 20 mg + 15 comprimidos de ezetimibe de 10 mg.

Envases conteniendo: 15 comprimidos recubiertos de Rosuvastatin 40 mg + 15 comprimidos de ezetimibe de 10 mg.

Las mismas concentraciones para envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de Rosuvastatin + 30 comprimidos de ezetimibe.

### ***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:

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado