



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-0047-0000-002602-17-8

---

Visto el Expediente N° 1-0047-0000-002602-17-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones GADOR S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma no existe un producto similar comercializado en la República Argentina, ni uno similar autorizado para su consumo público en por lo menos uno de los países que integran el Anexo I del Decreto N° 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley N° 16463 y los Decretos Nros. 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el artículo 5° del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que: a) El producto estudiado encuadra en la definición de especialidad medicinal, contemplada por la norma legal vigente; b) La información preclínica aportada se considera aceptable para los fines terapéuticos propuestos; c) El producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente; d) Los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya Inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos de la cual surge que el presente expediente trata de una especialidad medicinal que contiene como principios activos ROSUVASTATINA- CANDESARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA los que se encuentran presentes como monodrogas o en asociaciones en productos ya registrados en nuestro país y en otros pertenecientes al Anexo I del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93), en formas farmacéuticas y concentraciones similares, los cuales son comercializados con un cociente riesgo beneficio aceptable.

Que dicha asociación no es comercializada en nuestro país ni en países que componen el ANEXO I del Decreto N° 150/92, por lo tanto la Dirección aludida ratifica el encuadre en el artículo 5° del mencionado Decreto para el registro del producto referente, que está acorde a la Disposición A.N.M.A.T. N° 1128/95 para los artículos 5° en términos de eficacia y seguridad del paciente.

Que la DERM agrega que se acepta la solicitud de registro sobre los siguientes fundamentos: 1) el laboratorio adjunta el Estudio HOPE-3, multicéntrico, a largo plazo, doble ciego, randomizado, controlado con placebo, que fue realizado con la combinación fija ROSUVASTATINA / CANDESARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA y una Minuta Reunión Advisory Board Sinlip Prevent del 22 de marzo 2018 donde diferentes especialistas en Cardiología y Clínica Médica se reunieron para analizar los resultados del estudio HOPE-3; 2) Por Expediente 1-47-4698-17-3 y Disposición DI-2017-11739-APN-ANMAT#MS se autorizó efectuar el Ensayo Clínico farmacocinético de Biodisponibilidad comparada denominado "Estudio de Biodisponibilidad comparada de una combinación farmacéutica de Gador S.A, respecto de la administración simultánea de los productos referentes para los componentes activos, luego de administrar una dosis única en voluntarios sanos" Protocolo 5005 Versión 4.0 de fecha 7 de Marzo de 2017, donde el producto en estudio es SINLIP PREVENT® /CAPSULAS, conteniendo cada cápsula 1 comprimido de Rosuvastatina 10 mg y 1 comprimido de Candesartán Cilexetil 16 mg e Hidroclorotiazida 12,5 mg y usará como productos comparadores CRESTOR / ROSUVASTATINA Comprimidos conteniendo 10 mg y ATACAND D / CANDESARTAN CILEXETIL E HIDROCLOROTIAZIDA Comprimidos conteniendo 16 y 12,5 mg respectivamente; 3) Los antecedentes bibliográficos de ROSUVASTATINA - CANDESARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA han dado origen a las consideraciones de seguridad que se encuentran en los textos de los prospectos aceptados; 4) El INAME ha tomado la intervención de su competencia y ha emitido su informe de aceptación.

Que el laboratorio adjunta el Plan de Gestión de Riesgo evaluado y aprobado por expediente N° 1-47-14515-17-2.

Que la DERM manifiesta que el producto tendrá una condición de venta BAJO RECETA.

Que continúa informando la DERM que la indicación y posología serán las siguientes: "Indicado en prevención cardiovascular primaria como agente reductor del colesterol y la presión arterial en pacientes mayores de 60 años con riesgo cardiovascular intermedio sin enfermedad cardíaca"; "Con la posología recomendada de "1 cápsula por día".

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos concluye su informe considerando aceptable la aprobación como especialidad medicinal del producto ya que cumplimenta con los requisitos de seguridad y eficacia compatible con un artículo 5° del Decreto N° 150/92.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase a la firma GADOR S.A., la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de la especialidad medicinal de nombre comercial SINLIP PREVENT y nombre/s genérico/s ROSUVASTATINA - CANDESARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, la que será elaborada en la República Argentina, según los datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo de la presente Disposición.

ARTICULO 2º- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s que consta/n en IF-2019-90418675-APN-DERM#ANMAT y IF-2019-90419192-APN-DERM#ANMAT; de prospectos que consta/n en IF-2019-90419638-APN-DERM#ANMAT; de información para el paciente que consta/n en IF-2019-90419977-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3º - Extiéndese el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) con los datos Identificatorios característicos autorizados en el Artículo 1º de la presente disposición.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA NACIÓN, CERTIFICADO N° \_\_\_\_\_, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los documentos autorizados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SINLIP PREVENT

Nombre/s genérico/s: ROSUVASTATINA - CANDESARTAN – HIDROCLOROTIAZIDA.

Forma/s farmacéutica/s: CAPSULA DURA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GADOR S.A., DARWIN 429 - CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES (ELABORACION COMPLETA).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: SINLIP PREVENT.

Clasificación ATC: C10BX.

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADO EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR PRIMARIA COMO AGENTE REDUCTOR DEL COLESTEROL Y LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS CON RIESGO CARDIOVASCULAR INTERMEDIO SIN ENFERMEDAD CARDÍACA.

Concentración/es: 12,5 mg de HIDROCLOROTIAZIDA, 16 mg de CANDESARTAN CILEXETIL, 10,4 mg de ROSUVASTATINA CÁLCICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg, CANDESARTAN CILEXETIL 16 mg, ROSUVASTATINA CALCICA 10,4 mg.

Excipientes: Cada cápsula dura contiene 1 comprimido de ROSUVASTATINA 10 mg + 1 comprimido de candesartan 16 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg. Cada comprimido de Rosuvastatina contiene: Ludipress 134,05 mg (Lactosa monohidrato 124,67; Povidona K30 4,69 mg, Crospovidona 4,69 mg), Poloxamero 188, 1,5 mg, Silica coloidal anhidra 1,05 mg, Estearato de magnesio vegetal 3 mg, Óxido de hierro rojo 0,019 mg, Opadry YS 1 7003 blanco 1,896 mg (HPMC 3 Cp Methocel E3 LV 0,5688 mg; HPMC 6 Cp Methocel E6 LV 0,5688 mg; Dióxido de titanio 0,58776 mg; PEG 400 0,15168 mg; Polisorbato 80 0,01896 mg), Opaglos AG 7350 0,085 mg (Agua purificada 0,0441575 mg; Cera de abejas blancas 0,01768 mg; Cera carnauba 0,01768 mg; Polisorbato 20 0,0053125 mg; Ácido sórbico 0,00017 mg); Cada comprimido recubiertos de Candesartan / Hidroclorotiazida contiene: Lactosa monohidrato 69,44 mg, Almidón 1500 20 mg, Hidroxipropilcelulosa EFX 4 mg, Croscaramelosa sódica 3,9 mg, Estearato de magnesio vegetal 1,3 mg, Polietilenglicol 8000 2,6 mg, óxido de hierro rojo 0,05 mg, Óxido de hierro amarillo 0,21 mg; Cápsula (Gelatina 94,6736 mg; Dióxido de titanio 1,2266 mg; Verde FD&C #3 0,0227 mg; Amarillo FD&C #6 0,0771 mg).

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALU/ALU.

Presentación: 30, 60, 90, 500, 1000 cápsulas duras, siendo las dos últimas presentaciones de Uso Hospitalario Exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 30, 60, 90, 500, 1000 cápsulas duras, siendo las dos últimas presentaciones de Uso Hospitalario Exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C y 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: GADOR S.A.

Domicilio del establecimiento elaborador: DARWIN 429, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: DARWIN 429, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002602-17-8

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.10.17 09:53:32 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.10.17 09:53:35 -03:00

**ORIGINAL**



**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO**

**SINLIP PREVENT®**

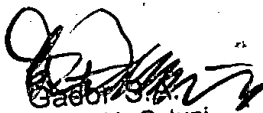
**ROSUVASTATINA 10 mg / CANDESARTAN 16 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg**


**Cápsulas duras**

**Lote N°:**

**GADOR S.A.**

**Vencimiento:**

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
I.D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.086



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 2602-17-8 Sinlip Prevent Rotulos Primarios

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.10.04 10:50:52 -03:00

Digitally signed by GESTION  
DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.10.04 10:50:53 -03:00



**ORIGINAL**

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO**

**SINLIP PREVENT®**

**ROSUVASTATINA 10 mg / CANDESARTAN 16 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg**

Cápsulas duras

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 30 cápsulas duras

**COMPOSICION**

Cada cápsula dura de Sinlip Prevent® contiene 1 comprimido de Rosuvastatina 10 mg + 1 comprimido de Candesartan 16 mg - Hidroclorotiazida 12,5 mg.

**Cada comprimido de Rosuvastatina contiene:**

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica 10,4 mg) 10 mg

Ludipress 134,05 mg

(Lactosa monohidrato 124,67 mg; Povidona K30 4,69 mg; Crospovidona 4,69 mg)

Poloxamero 188 1,5 mg

Silica coloidal anhidra 1,05 mg

Estearato de magnesio vegetal 3 mg

Óxido de hierro rojo 0,019 mg

Opadry YS 1 7003 blanco 1,896 mg

(HPMC 3 cP Methocel E3 LV 0,5688 mg; HPMC 6 cP Methocel E6 LV 0,5688 mg; Dióxido de titanio 0,58776 mg; PEG 400 0,15168 mg; Polisorbato 80 0,01896 mg)


Opaglos AG 7350 0,085 mg


(Agua purificada 0,0441575 mg; Cera de abejas blanca 0,01768 mg; Cera carnauba 0,01768 mg; Polisorbato 20 0,0053125 mg; Ácido sórbico 0,00017 mg)

**Cada comprimido recubierto de Candesartan/ Hidroclorotiazida contiene:**

Candesartan cilexetil 16 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.066





# ORIGINAL

Lactosa monohidrato	69,44 mg
Almidón 1500	20 mg
Hidroxipropilcelulosa EFX	4 mg
Croscarmelosa sódica	3,9 mg
Estearato de magnesio vegetal	1,3 mg
Polietilenglicol 8000	2,6 mg
Óxido de hierro Rojo	0,05 mg
Óxido de hierro Amarillo	0,21 mg

## Cápsula # 0

(Gelatina 94,6736 mg; Dióxido de titanio 1,2266 mg; Verde FD&C #3 0,0227 mg; Amarillo FD&C #6 0,0771 mg)

**POSOLOGIA:** según indicación médica.

**Lote N°**

**Vencimiento:**

**CONSERVACION:** Conservar en su envase original a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C).


**"MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

**GADOR S.A.** Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Director Técnico: Jorge N. Naquit – Farmacéutico y Lic. En Cs. Farm.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

**NOTA:** igual rótulo llevarán las presentaciones conteniendo **60, 90, 500 y 1000**, siendo las dos últimas de uso exclusivo hospitalario.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hlal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.060



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 2602-17-8 Sinlip Prevent Rotulos Secundarios.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.10.04 10:51:42 -03:00

Digitally signed by GESTION  
DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.10.04 10:51:43 -03:00



**ORIGINAL**

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**SINLIP PREVENT®**

**ROSUVASTATINA 10 mg / CANDESARTAN 16 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg**

Cápsulas duras

Venta bajo receta

Industria Argentina

**COMPOSICION**

Cada cápsula dura de Sinlip Prevent® contiene 1 comprimido de Rosuvastatina 10 mg + 1 comprimido de Candesartan 16 mg - Hidroclorotiazida 12,5 mg.

**Cada comprimido de Rosuvastatina contiene:**

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica 10,4 mg) 10 mg

Ludipress 134,05 mg

(Lactosa monohidrato 124,67 mg; Povidona K30 4,69 mg; Crospovidona 4,69 mg)

Poloxamero 188 1,5 mg

Silica coloidal anhidra 1,05 mg

Estearato de magnesio vegetal 3 mg

Óxido de hierro rojo 0,019 mg

Opadry YS 1 7003 blanco 1,896 mg

(HPMC 3 cP Methocel E3 LV 0,5688 mg; HPMC 6 cP Methocel E6 LV 0,5688 mg; Dióxido de titanio 0,58776 mg; PEG 400 0,15168 mg; Polisorbato 80 0,01896 mg)

Opaglos AG 7350 0,085 mg

(Agua purificada 0,0441575 mg; Cera de abejas blanca 0,01768 mg; Cera carnauba 0,01768 mg; Polisorbato 20 0,0053125 mg; Ácido sórbico 0,00017 mg)

**Cada comprimido recubierto de Candesartan/ Hidroclorotiazida contiene:**

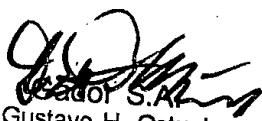
Candesartan cilexetil 16 mg


Hidroclorotiazida 12,5 mg

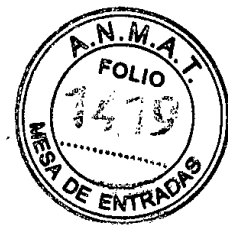
Lactosa monohidrato 69,44 mg

Almidón 1500 20 mg

Hidroxipropilcelulosa EFX 4 mg

  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.066



## ORIGINAL

Croscaramelosa sódica	3,9 mg
Estearato de magnesio vegetal	1,3 mg
Polietilenglicol 8000	2,6 mg
Óxido de hierro Rojo	0,05 mg
Óxido de hierro Amarillo	0,21 mg

### Cápsula # 0

(Gelatina 94,6736 mg; Dióxido de titanio 1,2266 mg; Verde FD&C #3 0,0227 mg; Amarillo FD&C #6 0,0771 mg)

### ACCION TERAPEUTICA

Antagonista de Angiotensina II. Diurético. Hipolipemiante.

Código ATC: C10BX

### INDICACIONES

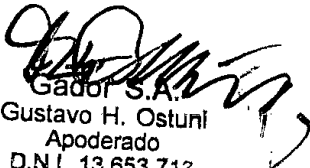
SINLIP PREVENT está indicado en prevención cardiovascular primaria como agente reductor del colesterol y la presión arterial en pacientes mayores de 60 años con riesgo cardiovascular intermedio sin enfermedad cardíaca.

### PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

#### *Farmacodinamia*

Candesartan/Hidroclorotiazida

La angiotensina II es la hormona vasoactiva primaria del sistema renina-angiotensina-aldosterona y desempeña una función importante en la fisiopatología de la hipertensión y otros trastornos cardiovasculares. También desempeña una función importante en la patogénesis de la lesión y de la hipertrofia orgánica. Los principales efectos fisiológicos de

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.712

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.063



## ORIGINAL


la angiotensina II, tales como vasoconstricción, estimulación de aldosterona, regulación de la homeostasis de agua y sal y estimulación del crecimiento celular, son mediados por la vía del receptor tipo 1 (AT<sub>1</sub>).


Candesartán cilexetil es una pro fármaco que se convierte rápidamente en el fármaco Activo, candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción del tracto gastrointestinal. Candesartán es un antagonista de los receptores de angiotensina II, selectivo para receptores AT<sub>1</sub>, con fuerte afinidad y lenta disociación del receptor. No posee actividad agonista.

Candesartán no influye en la ECA u otros sistemas enzimáticos por lo general asociados con el uso de inhibidores de la ECA. Debido a que no hay efecto alguno sobre la degradación de las quininas, o en el metabolismo de otras sustancias, tal como la sustancia P, es improbable, que los antagonistas de los receptores de la angiotensina II se asocien con la tos. Candesartán no se une a ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores AT<sub>1</sub>, da como resultado un aumento en plasma, en relación con la dosis, de los niveles de la renina, angiotensina I y la angiotensina II y una disminución de la concentración plasmática de la aldosterona.

La Hidroclorotiazida inhibe la reabsorción activa del sodio, principalmente en los túbulos renales distales, y promueve la excreción de sodio, cloruro y agua. La excreción renal de potasio y magnesio aumenta con el aumento de la dosis, mientras que el calcio es reabsorbido en un mayor grado. La hidroclorotiazida disminuye el volumen plasmático y el fluido extracelular y reduce el gasto cardíaco y la presión arterial. Durante la terapia a largo plazo, la reducción de la resistencia periférica contribuye a la reducción de la presión arterial.

Candesartán e hidroclorotiazida tienen efectos antihipertensivos aditivos. En pacientes hipertensos, causan una reducción duradera y efectiva en la presión arterial sanguínea sin

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.065




## ORIGINAL

aumento reflejo en la frecuencia cardíaca. No hay indicación de hipotensión grave o exagerada con la primera dosis o efecto de rebote después de la suspensión del tratamiento. Después de la administración de una dosis única, el inicio del efecto antihipertensivo se presenta generalmente en el lapso de dos horas. Con el tratamiento continuo, la máxima reducción de la presión arterial se alcanza en cuatro semanas y se sostiene durante el tratamiento a largo plazo. La administración una vez al día proporciona una reducción efectiva y suave de la presión arterial, durante 24 horas, con una pequeña diferencia entre efectos máximos y mínimos durante el intervalo de dosificación.

### Rosuvastatina

Rosuvastatina cálcica es un agente hipolipemiante sintético de administración oral y es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima que limita la velocidad de conversión de la coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutaril en mevalonato, un precursor del colesterol.

El estudio HOPE 3, multicéntrico, a largo plazo, internacional, doble ciego, randomizado, controlado con placebo, con diseño factorial 2x2, incluyó a 12.705 participantes (54% hombres, con una edad media de 65,7 años), se realizó en 228 centros de 21 países y contó con un seguimiento medio de 5,6 años, utilizó la combinación fija de candesartán 16 mg / hidroclorotiazida 12,5 mg / rosuvastatina 10 mg y se realizó en pacientes con riesgo cardiovascular intermedio. Se definió como punto final primario de evaluación a: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal. Los objetivos secundarios fueron: el desarrollo de insuficiencia cardíaca, paro cardíaco o necesidad de revascularización. Se observó que aquellos pacientes que recibieron candesartán 16 mg / hidroclorotiazida 12.5 mg / rosuvastatina 10 mg tenían menor porcentaje de eventos primarios comparado con placebo (3,6% vs. 5,0%, respectivamente;  $p=0,005$ ), al igual que eventos secundarios (4,3% vs. 5,9%;  $p=0,003$ ) y una reducción

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.063



## ORIGINAL

significativa absoluta de eventos cardiovasculares del 29 % en favor de la terapia combinada (candesartán 16 mg / hidroclorotiazida 12.5 mg / rosuvastatina 10 mg) comparado con placebo. Los eventos adversos mas frecuentes asociados a la terapia combinada comparada con el placebo fueron debilidad muscular y mareos.

### *Farmacocinética*

#### Candesartan/Hidroclorotiazida

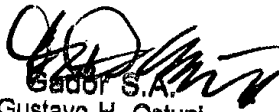
La administración concomitante de candesartán cilexetil e hidroclorotiazida carece de efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de ninguno de los medicamentos.

#### *Absorción y distribución:*

##### Candesartán cilexetil:

Después de la administración oral, candesartán cilexetil se convierte en el fármaco activo, candesartán. La biodisponibilidad absoluta de candesartán es aproximadamente del 40% después de una solución oral de candesartán cilexetil. La biodisponibilidad relativa del comprimido comparado con la solución oral es aproximadamente del 34% con una variabilidad muy pequeña. La concentración sérica pico promedio ( $C_{max}$ ) se alcanza 3-4 horas después de la ingestión del comprimido. Las concentraciones laicas de candesartán aumentan linealmente con el incremento de las dosis en el rango de dosis terapéutica. No se han observado diferencias relacionadas con el sexo en la farmacocinética del candesartán. El área bajo la curva de la concentración sérica versus tiempo (ABC) de candesartán no es afectada significativamente por los alimentos. Candesartán se une en alta proporción a las proteínas plasmáticas (más de 99%). El volumen de distribución aparente de candesartán es 0,1 l/kg.

##### Hidroclorotiazida:

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.065



# ORIGINAL


La Hidroclorotiazida se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 70%. La ingesta concomitante de alimentos aumenta la absorción en aproximadamente 15%. La biodisponibilidad puede disminuir en pacientes con insuficiencia cardíaca y edema pronunciado. La unión de la hidroclorotiazida a proteínas plasmáticas es aproximadamente 60%. El volumen de distribución aparente es alrededor de 0,8 l/kg.


## *Biotransformación y eliminación:*

### Candesartán cilexetil:

Candesartán se elimina en forma inalterada, principalmente por vía urinaria y biliar, y sólo en menor grado se elimina por metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios disponibles no indican efecto alguno sobre CYP2C9 y CYP3A4. En base a datos in vitro, no se espera que se produzca ninguna interacción in vivo con drogas cuyo metabolismo depende de las isoenzimas del citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, 1CYP2E1 o CYP3A4. La vida media terminal ( $t_{1/2}$ ) de candesartán es aproximadamente de nueve horas. No hay acumulación después de administrar dosis múltiples. La vida media de candesartán permanece inalterada (aproximadamente 9 horas) después de la administración de candesartán cilexetil en combinación con hidroclorotiazida. No se produce acumulación de candesartán tras la administración repetida de la combinación en comparación con la monoterapia. El clearance plasmático total de candesartán es aproximadamente 0,37 ml/min/kg, con un clearance renal de aproximadamente 0,19 ml/min/kg. La eliminación renal de candesartán cilexetil ocurre tanto por filtración glomerular como secreción tubular activa. Después de una dosis oral de candesartán cilexetil marcado con  $^{14}\text{C}$  es excretado en la orina aproximadamente el 26% de la dosis como candesartán y el 7% como un metabolito inactivo, mientras que en las heces es recuperado aproximadamente el 56% de la dosis como candesartán y el 10% como metabolito inactivo.

### Hidroclorotiazida:

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.063



**ORIGINAL**





La hidroclorotiazida no es metabolizada y se excreta casi completamente como droga inalterada por filtración glomerular y secreción tubular activa. La vida media ( $t_{1/2}$ ) terminal de hidroclorotiazida es de aproximadamente 8 horas. Alrededor del 70% de una dosis oral es eliminado en la orina dentro de las 48 horas. La vida media de la hidroclorotiazida permanece inalterada (aproximadamente 8 horas) después de la administración de hidroclorotiazida en combinación con candesartán cilexetil. No se produce acumulación adicional de hidroclorotiazida después de dosis repetidas de la combinación en comparación con la monoterapia.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Candesartán cilexetil:

En personas de edad avanzada (mayores de 65 años) la  $C_{max}$  y el ABC de candesartán aumentan en un 50% y 80% respectivamente en comparación con pacientes jóvenes. Sin embargo, la respuesta de la presión sanguínea y la incidencia de eventos adversos son similares después de, una dosis administrada de candesartán/hidroclorotiazida en pacientes jóvenes y de edad avanzada. En pacientes con deterioro renal leve a moderado, la  $C_{max}$  y el ABC de candesartán aumentaron durante la administración de dosis repetidas en aproximadamente un 50 a 70% respectivamente, pero la  $t_{1/2}$  terminal del candesartán no fue alterada en comparación con, pacientes con funcionamiento renal normal. Los cambios correspondientes a los pacientes con insuficiencia renal severa fueron de aproximadamente el 50 y 110%, respectivamente. La  $t_{1/2}$  terminal de candesartán fue aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal severa. La farmacocinética en pacientes sometidos a hemodiálisis fue similar a los pacientes, con deterioro renal severo. En dos estudios, ambos incluyendo pacientes con insuficiencia hepática de carácter leve a moderado, se produjo un incremento de aproximadamente un 20% en un estudio y de un 80% en el otro estudio en la ABC media del candesartán. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.6

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.060



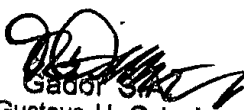
## ORIGINAL


Hidroclorotiazida:

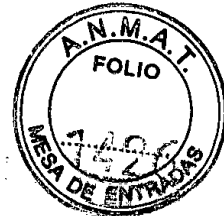
La  $t_{1/2}$  terminal de Hidroclorotiazida es prolongada en pacientes con deterioro renal.

Rosuvastatina

*Absorción:* en estudios de farmacología clínica llevados a cabo en seres humanos, las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzaron 3 a 5 horas después de la administración oral. Tanto la  $C_{max}$  como el ABC aumentaron en proporción aproximada a la dosis de rosuvastatina. La biodisponibilidad absoluta de la rosuvastatina es de aproximadamente 20%. La administración de rosuvastatina con los alimentos no alteró el ABC de la droga y tampoco difirió luego de la administración diurna o nocturna. *Distribución:* el volumen medio de distribución en estado de equilibrio dinámico de la rosuvastatina es de alrededor de 134 litros. La rosuvastatina se une en un 88% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Esta unión es reversible y no depende de las concentraciones plasmáticas. *Metabolismo:* rosuvastatina no se metaboliza ampliamente; un 10% de la dosis se recupera como metabolito. El metabolito principal es el N-desmetil rosuvastatina, que se forma principalmente por acción de la enzima 2C9 del citocromo P450, y los estudios *in vitro* demostraron que el N-desmetil rosuvastatina tiene aproximadamente entre un sexto y la mitad de la actividad inhibitoria del compuesto inalterado sobre la HMG-CoA reductasa. En total, el compuesto sin modificar ejerce más del 90% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa plasmática activa. *Excreción:* después de la administración oral, la rosuvastatina y sus metabolitos se excretan principalmente en las heces (90%). La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de la rosuvastatina es de aproximadamente 19 horas. Después de una dosis endovenosa, aproximadamente el 28% del clearance corporal total se produjo por vía renal, y el 72% por vía hepática. *Raza:* En un análisis farmacocinético poblacional no se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas entre los grupos

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.063



## ORIGINAL

de raza blanca, latina y negra. Sin embargo, estudios farmacocinéticos han demostrado un incremento de aproximadamente 2 veces en la mediana de exposición a rosuvastatina en pacientes asiáticos en comparación a controles caucásicos. *Género*: No se registraron diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina entre hombres y mujeres. *Geriatría*: no se registraron diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina entre la población geriátrica ( $\geq 65$  años) y la no geriátrica. *Disfunción Renal*: El deterioro renal leve a moderado ( $CLcr \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) no alteró las concentraciones plasmáticas de la rosuvastatina. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina aumentaron en grado clínicamente significativo (aproximadamente 3 veces) en pacientes con deterioro renal severo ( $CLcr < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) que no recibían hemodiálisis en comparación con sujetos sanos ( $CLcr > 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).


*Hemodiálisis*: las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio dinámico de rosuvastatina en pacientes bajo hemodiálisis crónica fueron aproximadamente un 50% superiores en comparación con las de voluntarios sanos con función renal normal.

*Insuficiencia Hepática*: en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica, las concentraciones de rosuvastatina aumentaron ligeramente. En pacientes con Child-Pugh A, la  $C_{max}$  y el ABC aumentaron un 60% y 5%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal. En pacientes con Child-Pugh B, la  $C_{max}$  y el ABC aumentaron un 100% y 21%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal.

### POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La dosis de SINLIP PEVENT es de 1 cápsula por día. Puede administrarse en cualquier momento del día, junto o alejado de las comidas.

### CONTRAINDICACIONES

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 12.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.065




## ORIGINAL


Hipersensibilidad a los principios activos o excipientes de SINLIP PREVENT o a las drogas derivadas de la sulfonamida (la hidroclorotiazida es una droga derivada de la sulfonamida). Embarazo y Lactancia. Insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Insuficiencia hepática severa y/o colestasis. Pacientes con hepatopatía activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de las enzimas hepáticas. Hipokalemia o hipercalcemia refractarias. Gota.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Candesartán/Hidroclorotiazida

*Insuficiencia renal/ trasplante renal:* Cuando candesartán/hidroclorotiazida se utiliza en pacientes con deterioro de la función renal, se recomienda un monitoreo periódico de los niveles de potasio, creatinina y ácido úrico. No existe experiencia con respecto a la administración de candesartán/hidroclorotiazida en pacientes con trasplante renal reciente. *Estenosis de la arteria renal:* Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) pueden aumentar la urea en sangre y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón. Se puede anticipar un efecto similar con los antagonistas de los receptores de angiotensina II. *Depleción del volumen intravascular:* en pacientes con depleción del volumen intravascular y/o depleción de sodio, puede presentarse hipotensión sintomática por lo tanto, no se recomienda el uso de candesartán/hidroclorotiazida hasta que se corrija esta condición. *Anestesia y cirugía:* la hipotensión puede ocurrir durante la anestesia y cirugía en pacientes tratados con antagonistas de angiotensina II debido a un bloqueo del sistema renina-angiotensina. Con muy poca frecuencia, la hipotensión puede ser severa de modo que puede justificar el uso de líquidos intravenosos y/o vasopresores. *Deterioro hepático:* las tiazidas deben usarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática


  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.083



## ORIGINAL

o enfermedad hepática progresiva, ya que las alteraciones menores del equilibrio electrolítico y de fluidos pueden precipitar el coma hepático. No existe experiencia clínica con candesartán/hidroclorotiazida en pacientes con deterioro hepático. *Estenosis de la válvula aorta y mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)*: se debe tener especial precaución en pacientes con estenosis de la válvula aórtica o mitral hemodinámicamente relevante, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva. *Hiperaldosteronismo primario*: los pacientes con hiperaldosteronismo primario por lo general no responden a drogas antihipertensivas que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, no se recomienda el uso de candesartán/hidroclorotiazida. *Desequilibrio electrolítico*: como para cualquier paciente que recibe una terapia diurética, se debe llevar a cabo una determinación periódica de los electrolitos séricos a intervalos apropiados. Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrio electrolítico o de fluidos (hipercalcemia, hipokalemia, hiponatremia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica) también pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y pueden causar concentraciones intermitentes y ligeramente aumentadas de calcio sérico. Las tiazidas deben discontinuarse antes de llevar a cabo el análisis para la función paratiroidea. La hidroclorotiazida aumenta, en forma dependiente de la dosis, la excreción urinaria de potasio; lo que puede producir hipokalemia. Este efecto parece ser menos evidente cuando se combina con candesartán cilexetil. El riesgo de hipokalemia puede aumentarse en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis rápida; en pacientes con una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben terapia concomitante con corticosteroides u hormona adrenocorticotrópica (ACTH). El tratamiento con candesartán cilexetil puede causar hiperkalemia, especialmente en presencia de insuficiencia cardíaca y/o renal. En base a la experiencia con el uso de otras drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de candesartán/hidroclorotiazida y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio,

  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.853.713


  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.063




## ORIGINAL

sustitutos de sal, u otras drogas que pueden incrementar los niveles de potasio (por ejemplo, heparina sódica) puede producir aumentos en el potasio sérico. Se deben monitorizar los niveles de potasio cuando se estime apropiado. Se mostró que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo cual puede producir hipomagnesemia. *Efectos metabólicos y endocrinos:* el tratamiento con un diurético tiazídico puede deteriorar la tolerancia a la glucosa. Se puede requerir el ajuste de dosis de drogas antidiabéticas, incluyendo insulina. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante la terapia con tiazidas. Los aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos han sido asociados con la terapia de diuréticos tiazídicos. Los diuréticos tiazídicos aumentan la concentración sérica de ácido úrico y pueden provocar gota en pacientes susceptibles. *Fotosensibilidad:* se han registrado casos de reacciones de fotosensibilidad durante el uso de diuréticos tiazídicos. Si se produjera una reacción de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la reinstauración del tratamiento es esencial, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a la radiación UVA artificial. *General:* en pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con otras drogas que afectan este sistema ha sido asociado con hipotensión aguda, azoemia, oliguria o raramente insuficiencia renal aguda. La posibilidad de efectos similares no puede ser excluida con los antagonistas de los receptores de angiotensina II. Las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida pueden presentarse en pacientes con o sin una historia de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con tal historia. La exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico ha sido informada con el uso de diuréticos tiazídicos. El efecto antihipertensivo de candesartán/hidroclorotiazida puede verse potenciado por otros antihipertensivos.

Rosuvastatina

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713


  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.063



## ORIGINAL

*Efectos Musculoesqueléticos:* con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluido rosuvastatina, se informaron casos de miopatía y rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria. Estos riesgos pueden presentarse con cualquiera de las dosis, pero aumentan con la dosis más alta (40 mg). Rosuvastatina deberá indicarse con precaución en pacientes con factores predisponentes a la miopatía (por ej. edad  $\geq 65$  años, hipotiroidismo insatisfactoriamente tratado, disfunción renal). El riesgo de miopatía durante el tratamiento con rosuvastatina podrá verse incrementado con la administración concomitante de otros agentes hipolipemiantes (fibratos o niacina), gemfibrozil, ciclosporina, lopinavir/ritonavir o atazanavir/ ritonavir. También se han reportado casos de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, cuando se usan concomitantemente inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina, con colchicina. Por lo tanto rosuvastatina debe ser usado con precaución cuando se coadministre con colchicina. El tratamiento con rosuvastatina deberá suspenderse si los niveles de creatina-cinasa se elevan sensiblemente o ante el diagnóstico o sospecha de miopatía. Rosuvastatina también deberá interrumpirse momentáneamente en aquellos pacientes que presenten signos o síntomas serios y agudos indicativos de miopatía o predisponentes al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ej. infección, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, traumatismos, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos, o convulsiones no controladas). Existen reportes de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM), una miopatía autoinmune, asociada al uso de estatinas. Se caracteriza por: debilidad muscular proximal y elevación sérica de creatina-cinasa, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas; biopsia muscular con miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejoría con agentes inmunosupresores. Se deberá advertir a todos los pacientes que informen inmediatamente sobre cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, particularmente si cursa con malestar general o fiebre.

*Anormalidades y control de las enzimas hepáticas:* se recomienda controlar las enzimas


  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713


  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.063



## ORIGINAL

hepáticas antes de iniciar el tratamiento y si ocurren signos y síntomas de injuria hepática. Con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluido rosuvastatina, se informó de aumentos de las aminotransferasas séricas (AST [TGO] o ALT [TGP]). En la mayoría de los casos, las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron o mejoraron durante la continuación de la terapéutica o después de una breve interrupción de la misma. Se informaron dos casos de ictericia, cuya relación con el tratamiento con rosuvastatina no pudo determinarse, los cuales se resolvieron después de la suspensión de la terapéutica. No se informaron casos de insuficiencia hepática o de enfermedad hepática irreversible en los estudios clínicos analizados. Según un análisis combinado de estudios controlados contra placebo, el 1,1% de los pacientes tratados con rosuvastatina presentaron aumentos de las aminotransferasas séricas >3 veces el límite superior del rango normal (LSN) vs. el 0,5% de los pacientes que recibieron placebo. Rosuvastatina deberá emplearse con precaución en pacientes que consumen grandes cantidades de alcohol y/o presentan antecedentes de enfermedad hepática crónica. La enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de las aminotransferasas, constituye una contraindicación para el empleo de rosuvastatina. *Coadministración con anticoagulantes cumarínicos:* se deberá tener precaución cuando se administren anticoagulantes junto con rosuvastatina debido a la potenciación de los anticoagulantes cumarínicos en prolongar el tiempo de protrombina/RIN. En pacientes que reciben este tipo de anticoagulantes y rosuvastatina en forma concomitante, se deberá determinar el RIN antes de comenzar el tratamiento con rosuvastatina y con suficiente frecuencia durante las primeras etapas del mismo para detectar cualquier alteración significativa en el RIN. *Proteinuria y hematuria:* en estudios clínicos con rosuvastatina, se informó que los pacientes tratados con esta droga presentaban hematuria microscópica y proteinuria positiva en tiras reactivas. Estos hallazgos fueron más frecuentes en pacientes que recibían 40 mg en comparación con dosis más bajas de rosuvastatina o de inhibidores de la HMG-

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hillal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.066






## ORIGINAL

CoA reductasa comparativos, si bien fueron generalmente transitorios y no se vieron asociados con un empeoramiento de la función renal. Aunque se desconoce la significación clínica de este hallazgo, se deberá considerar una reducción en la dosis en aquellos pacientes tratados con rosuvastatina que presenten proteinuria y/o hematuria persistente de causa desconocida durante los análisis de orina periódicos. *Efectos endocrinos:* con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluido rosuvastatina, se informaron aumentos en la HbA1c y en los niveles de glucemia en ayunas. Si bien los estudios clínicos demostraron que rosuvastatina administrado en monoterapia no reduce la concentración plasmática basal de cortisol ni daña la reserva suprarrenal, se deberá tener precaución cuando se coadministre rosuvastatina con agentes que puedan disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroideas endógenas, tales como el ketoconazol, la espironolactona y la cimetidina. *Mutagénesis, carcinogénesis y fertilidad:* en un estudio de carcinogénesis de 104 semanas de duración realizado en ratas con dosis orales de 2, 20, 60 u 80 mg/kg/día administradas por sonda, la incidencia de pólipos uterinos estromales se vio significativamente aumentada en las hembras con 80 mg/kg/día a una exposición sistémica 20 veces superior a la exposición de seres humanos con 40 mg/día en base al ABC. Con dosis menores no se observó una mayor incidencia de pólipos. En un estudio de carcinogénesis de 107 semanas de duración realizado en ratones que recibieron dosis orales de 10, 60, 200 mg/kg/día por sonda, se observó una mayor incidencia de adenoma/carcinoma hepatocelular con 200 mg/kg/día a exposiciones sistémicas 20 veces superiores a la exposición humana con 40 mg/día en base al ABC. No se observó una mayor incidencia de tumores hepatocelulares con dosis menores.

La rosuvastatina no resultó mutagénica ni clastogénica con o sin activación metabólica en la prueba de Ames con Salmonella typhimurium y Escherichia coli, el ensayo en linfoma de ratón, y el ensayo de aberraciones cromosómicas en células pulmonares de hamsters

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.063



## ORIGINAL

chinos. La rosuvastatina fue negativa en el ensayo de micronúcleos de ratón in vivo. En estudios de fertilidad en ratas con dosis orales de 5, 15, 50 mg/kg/día administradas por sonda, los machos fueron tratados durante 9 semanas antes y durante el apareamiento y las hembras fueron tratadas 2 semanas antes y durante el apareamiento hasta el día 7 de gestación. No se observó ningún efecto adverso sobre la fertilidad con 50 mg/kg/día (exposiciones sistémicas de hasta 10 veces la exposición humana con 40 mg/día en base al ABC). Se observaron células espermáticas gigantes en los testículos de perros tratados con 30 mg/kg/día de rosuvastatina durante un mes. Se observaron células espermáticas gigantes en monos que recibieron 30 mg/kg/día durante 6 meses, además de la vacuolación del epitelio tubular seminífero. En el perro, las exposiciones fueron de 20 veces y en el mono de 10 veces la exposición humana con 40 mg/día en base al área de superficie corporal. Se han observado hallazgos similares con otros agentes de esta clase.

**Uso en Pediatría:** SINLIP PREVENT no ha sido estudiado ni empleado en pediatría por lo tanto no debe ser indicado ni administrado en niños.


**Embarazo y Lactancia:** SINLIP PREVENT no debe ser administrado a embarazadas o a mujeres que estén amamantando.

**Uso en Geriatría:** SINLIP PREVENT puede ser utilizado en pacientes mayores de 60 años.

### INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Candesartan/Hidroclorotiazida

No se ha identificado ninguna interacción medicamentosa clínicamente significativa para candesartán cilexetil. Los compuestos que fueron investigados en estudios de farmacocinética clínica incluyen, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (es decir, etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida y nifedipina.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.065



## ORIGINAL

Se puede esperar que el efecto reductor de potasio de la hidroclorotiazida sea potenciado por otras drogas asociadas con la pérdida de potasio y la hipokalemia (por ejemplo, otros diuréticos caluréticos, laxantes, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, derivados del ácido salicílico, esteroides, ACTH).


En base a la experiencia con el uso de otras drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de candesartan/hidroclorotiazida con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de sal, u otras drogas que pueden incrementar los niveles de potasio sérico (por ejemplo, heparina sódica) puede producir aumentos del potasio sérico.

Se deberán monitorizar los niveles de potasio cuando se considere apropiado.

La hipokalemia y la hipomagnesemia inducidas por diuréticos predisponen a los efectos cardiotóxicos potenciales de glicósidos digitálicos y antiarrítmicos. Se recomienda el monitoreo periódico del potasio sérico cuando candesartan/hidroclorotiazida se administra con dichas drogas, así como con los siguientes medicamentos, que podrían inducir torsades de pointes:

- Antiarrítmicos de clase Ia (por ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos de clase III (por ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Algunos antipsicóticos (por ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol)
- Otros (por ej. bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, ketanserina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacina, terfenadina, vincamina IV)

Se han reportado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y la consecuente toxicidad durante la administración concomitante de éste con inhibidores de la ECA o hidroclorotiazida. También se ha registrado un efecto similar con los ARA-II. No

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosaha M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.063



## ORIGINAL

se recomienda el uso de candesartán e hidroclorotiazida con litio. Si se demuestra que el uso de dicha combinación es necesario, se recomienda un cuidadoso control de los niveles séricos de litio.

Puede disminuir el efecto antihipertensivo cuando se administran de forma concomitante ARA-II y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (como inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día) y AINEs no selectivos).

Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARA-II y AINEs, puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con trastornos previos de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se evaluará la necesidad de controlar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente, de forma periódica.


Los AINEs amortiguan el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de hidroclorotiazida.


La absorción de la hidroclorotiazida es reducida por el colestipol o colestiramina.

El efecto sobre los relajantes no despolarizantes del músculo esquelético (por ejemplo, la tubocurarina) puede ser potenciado por la hidroclorotiazida.

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles de calcio sérico debido a la disminución de la excreción. Si deben prescribirse suplementos de calcio o Vitamina D, los niveles de calcio sérico deben ser monitoreados y la dosis debe ser ajustada en forma adecuada.

Las tiazidas pueden aumentar el efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y el diazóxido.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.063



## ORIGINAL

Los agentes anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperiden) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida disminuyendo la motilidad gastrointestinal y la frecuencia del vaciamiento gástrico.

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de las drogas citotóxicas (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

La hipotensión postural puede agravarse por la ingesta simultánea de alcohol, barbituratos o anestésicos.

La metformina debe emplearse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por el posible fallo de la función renal asociado a hidroclorotiazida.

El tratamiento con un diurético tiazídico puede deteriorar la tolerancia a la glucosa. Se puede requerir el ajuste de dosis de las drogas antidiabéticas, incluyendo insulina.

La hidroclorotiazida puede provocar que la respuesta arterial a las aminas presoras (por ejemplo, adrenalina) disminuya pero no lo suficiente como para excluir un efecto presor.

La hidroclorotiazida puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda especialmente con dosis altas de medios de contraste iodados.


El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones de tipo gota.

El tratamiento concomitante con baclofeno, amifostina, antidepresivos tricíclicos o neurolépticos puede producir a un aumento del efecto antihipertensivo que puede inducir hipotensión.

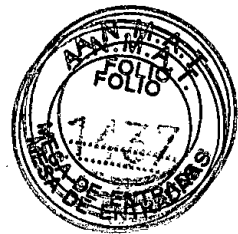
Rosuvastatina

*Ciclosporina:* La ciclosporina aumentó significativamente la exposición a la rosuvastatina.

Por lo tanto, en pacientes que reciben ciclosporina, el tratamiento con rosuvastatina deberá limitarse a 5 mg una vez al día. *Gemfibrozil:* El gemfibrozil aumentó significativamente la


  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713


  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.063



## ORIGINAL

exposición a la rosuvastatina. Por lo tanto, deberá evitarse la coadministración de rosuvastatina y gemfibrozil. Si se debiera emplear ambos agentes en forma concomitante, no exceder la dosis de 10 mg de rosuvastatina una vez al día. *Inhibidores de la Proteasa:* La coadministración de rosuvastatina con ciertos inhibidores de la proteasa administrados en combinación con ritonavir ejerce distintos efectos sobre la exposición a la rosuvastatina. Las combinaciones de inhibidores de la proteasa lopinavir/ritonavir y atazanavir/ritonavir aumentan la exposición a la rosuvastatina (ABC) hasta tres veces. Con estas combinaciones, la dosis de rosuvastatina deberá limitarse a 10 mg. Las combinaciones de tipranavir/ritonavir o de fosamprenavir/ritonavir alteran poco o no alteran la exposición a la rosuvastatina. Se deberá tener especial precaución cuando la rosuvastatina se coadministre con inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. *Anticoagulantes Cumarínicos:* rosuvastatina aumenta significativamente el RIN en pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Por lo tanto, se deberá tener precaución cuando se administren anticoagulantes cumarínicos junto con rosuvastatina. En pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos y rosuvastatina en forma concomitante, se deberá determinar el RIN antes de comenzar el tratamiento con rosuvastatina y con suficiente frecuencia durante las primeras etapas del mismo para detectar cualquier alteración significativa del RIN. *Niacina:* el riesgo de efectos musculoesqueléticos puede verse aumentado cuando la rosuvastatina se emplea en combinación con niacina; se deberá considerar una reducción en la dosis de rosuvastatina en este contexto. *Fenofibrato:* cuando rosuvastatina se coadministró con fenofibrato no se observó un aumento clínicamente significativo en el ABC de la rosuvastatina ni del fenofibrato. El beneficio sobre los niveles lipídicos derivado del empleo combinado de rosuvastatina y fibratos deberá evaluarse cuidadosamente contra los riesgos potenciales de esta combinación. *Colchicina:* Se han reportado casos de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, cuando se usan concomitantemente inhibidores de la HMG-CoA

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.060



# ORIGINAL

reductasa, incluyendo rosuvastatina, con colchicina. Por lo tanto rosuvastatina debe ser usado con precaución cuando se coadministre con colchicina.


## REACCIONES ADVERSAS

Las principales reacciones adversas descritas para la triple combinación en el estudio original publicado HOPE 3 fueron: mialgias, miositis, calambres musculares, mareos, aturdimiento e hipotensión. El estudio HOPE-3 clasifica a las reacciones adversas que promovieron la discontinuación temporaria o permanente de la asociación de la siguiente manera:

Temporarias:

Reaccion Adversa	Candesartan/HCTZ + Rosuvastatina N=3,180 N (%)	Doble Placebo N=3,168 N (%)
Discontinuación Temporaria de la droga de estudio	768 (24.2)	731 (23.1)
Circunstancias Sociales	239 (7.5)	220 (6.9)
Mareos/Aturdimiento/Hipotension	47 (1.5)	20 (0.6)
Sincope	1 (0)	1 (0)
Disfunción Renal	3 (0.1)	1 (0)
Injuria Renal Aguda	0	0
Desorden Gastrointestinal	32 (1.0)	23 (0.7)
Gota	0	0
Angioedema	0	0
Eventos Musculares (todos)	11 (0.3)	6 (0.2)
Anemia	1 (0)	0
Rabdomiolisis o Miopatia	0	0
Alteracion de la funcion Hepatica	1 (0)	0
Anormalidades Neuropsicologicas	10 (0.3)	9 (0.3)
Aparicion de Diabetes/Alteracion de la glucemia	1 (0)	0
Anormalidades en el perfil Lipidico	1 (0)	4 (0.1)
Cancer	3 (0.1)	6 (0.2)
Cataratas	3 (0.1)	2 (0.1)

Permanentes:

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.066





ORIGINAL

Reaccion Adversa	Candesartan/HCTZ + Rosuvastatina N=3,180 N (%)	Doble Placebo N=3,168 N (%)
Discontinuación Permanente de la droga de estudio	697 (21.9)	757 (23.9)
Circunstancias Sociales	518 (16.3)	532 (16.8)
Mareos/Aturdimiento/Hipotension	48 (1.5)	40 (1.3)
Sincope	1 (0.1)	2 (0.1)
Disfunción Renal	6 (0.2)	3 (0.1)
Injuria Renal Aguda	0	0
Desorden Gastrointestinal	10 (0.3)	14 (0.4)
Gota	0	0
Angioedema	0	0
Eventos Musculares (todos)	18 (0.6)	13 (0.4)
Anemia	1 (0)	0
Rabdomiolisis o Miopatia	0	0
Alteracion de la funcion Hepatica	3 (0.1)	1 (0)
Anormalidades Neuropsicologicas	10 (0.3)	13 (0.4)
Aparicion de Diabetes/Alteracion de la glucemia	5 (0.2)	5 (0.2)
Anormalidades en el perfil Lipidico	9 (0.3)	22 (0.7)
Cancer	28 (0.9)	31 (1.0)
Cataratas	0	0

Cabe destacar que no hubo diferencias significativas en el rango permanente de discontinuación por cualquier causa entre la terapia combinada y el doble placebo (26.3% y 28.8%).

**Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas:** Es importante notificar la sospecha 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/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html) y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com) o telefónicamente al 0800-220-2273.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
\*D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.065





# ORIGINAL

## **SOBREDOSIS**

### Síntomas

En base a las consideraciones farmacológicas, es probable que la hipotensión sintomática y el vértigo sean las principales manifestaciones de una sobredosis de candesartán cilexetil.

En casos individuales reportados de sobredosis (de hasta 672 mg de candesartán cilexetil) la recuperación de los pacientes no presentó complicaciones.

La principal manifestación de una sobredosis de hidroclorotiazida es la pérdida aguda de fluido y electrolitos. También pueden observarse síntomas tales como vértigo, hipotensión, sed, taquicardia, arritmias ventriculares, sedación/deterioro de la conciencia y calambres musculares.

Rosuvastatina: No existe un tratamiento específico para la sobredosis. En caso de sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento sintomático y se deben instituir medidas generales de sostén, según necesidad. La hemodiálisis no aumenta en forma significativa la eliminación de la rosuvastatina.

*“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*


**HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

***Optativamente otros centros de Intoxicaciones”.***

## **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 30, 60, 90, 500 y 1000 cápsulas duras, siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.063



**ORIGINAL**

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C).


**"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

**GADOR S.A.** Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Director Técnico: Jorge N. Naquit – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farm.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Fecha última revisión:   /  /  

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.063



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 2602-17-8 Sinlip Prevent prospecto

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.10.04 10:52:32 -03:00

Digitally signed by GESTION  
DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.10.04 10:52:33 -03:00

# ORIGINAL



## INFORMACION PARA EL PACIENTE

### SINLIP PREVENT®

**ROSUVASTATINA 10 mg / CANDESARTAN 16 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg**

Cápsulas duras

Venta bajo receta

Industria Argentina

### COMPOSICION

Cada cápsula dura de Sinlip Prevent® contiene 1 comprimido de Rosuvastatina 10 mg + 1 comprimido de Candesartan 16 mg - Hidroclorotiazida 12,5 mg.

#### **Cada comprimido de Rosuvastatina contiene:**

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica 10,4 mg) 10 mg

Ludipress 134,05 mg

(Lactosa monohidrato 124,67 mg; Povidona K30 4,69 mg; Crospovidona 4,69 mg)

Poloxamero 188 1,5 mg

Silica coloidal anhidra 1,05 mg

Estearato de magnesio vegetal 3 mg

Óxido de hierro rojo 0,019 mg

Opadry YS 1 7003 blanco 1,896 mg

(HPMC 3 cP Methocel E3 LV 0,5688 mg; HPMC 6 cP Methocel E6 LV 0,5688 mg; Dióxido de titanio 0,58776 mg; PEG 400 0,15168 mg; Polisorbato 80 0,01896 mg)

Opaglos AG 7350 0,085 mg

(Agua purificada 0,0441575 mg; Cera de abejas blanca 0,01768 mg; Cera carnauba 0,01768 mg; Polisorbato 20 0,0053125 mg; Ácido sórbico 0,00017 mg)

#### **Cada comprimido recubierto de Candesartan/ Hidroclorotiazida contiene:**

Candesartan cilexetil 16 mg

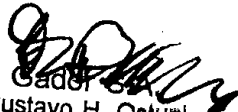
Hidroclorotiazida 12,5 mg


Lactosa monohidrato 69,44 mg

Almidón 1500 20 mg

Hidroxipropilcelulosa EFX 4 mg

Croscarmelosa sódica 3,9 mg

  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.086

# ORIGINAL



Estearato de magnesio vegetal	1,3 mg
Polietilenglicol 8000	2,6 mg
Óxido de hierro Rojo	0,05 mg
Óxido de hierro Amarillo	0,21 mg

## Cápsula # 0

(Gelatina 94,6736 mg; Dióxido de titanio 1,2266 mg; Verde FD&C #3 0,0227 mg; Amarillo FD&C #6 0,0771 mg)

Su médico le ha prescrito **SINLIP PREVENT®**. Antes de empezar a tomar este medicamento, lea la siguiente información detenidamente. La misma tiene el propósito de guiarlo con respecto al uso seguro de este medicamento. Esta información no reemplaza las indicaciones de su médico. Si usted posee alguna duda sobre **SINLIP PREVENT®**, consulte a su médico. Este medicamento se le ha prescrito solo a Usted, y no deberá compartirlo con otras personas, ya que puede ser perjudicial. Si presenta efectos adversos consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no incluidos en esta información.


## ¿Qué es SINLIP PREVENT® y para que se utiliza?


**SINLIP PREVENT®** contiene 3 medicamentos con mecanismos de acción complementario para bajar el colesterol y la presión arterial: Rosuvastatina, Candesartán e Hidroclorotiazida. Está indicado en la prevención cardiovascular primaria en pacientes mayores de 60 años con riesgo cardiovascular intermedio sin enfermedad cardíaca.

## ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar SINLIP PREVENT® ?

### No tome SINLIP PREVENT®

- Si es alérgico (hipersensible) a alguno de los principios activos o a cualquiera de los componentes del producto, o a las drogas derivadas de la sulfonamida.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.086

# ORIGINAL





- Si está embarazada o en periodo de lactancia. Si se queda embarazada mientras esté tomando SINLIP PREVENT® deje de tomarlo inmediatamente e informe a su médico. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con SINLIP PREVENT® empleando un método anticonceptivo apropiado.
- Si tiene enfermedad hepática activa.
- Si tiene una enfermedad hepática grave u obstrucción biliar (problema con la salida de la bilis de la vesícula biliar).
- Si tiene problemas renales graves.
- Si tiene dolores y calambres musculares repetidos o injustificados.
- Si tiene problemas para eliminar la orina (anuria)
- Si tiene niveles elevados de calcio o bajos de potasio en sangre
- Si padece una enfermedad llamada Gota (inflamación de las articulaciones por acumulación de ácido úrico).

Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriormente mencionadas (o no está seguro), por favor, vuelva a consultar a su médico.

Consulte a su médico **antes de empezar a tomar SINLIP PREVENT®**:

- Si tiene problemas renales, o está sometido a diálisis.
- Si tiene problemas hepáticos.
- Si tiene dolores y calambres musculares repetidos o injustificados, un historial personal o familiar de problemas musculares o un historial previo de problemas musculares durante el tratamiento con otros medicamentos para disminuir los niveles de colesterol. Informe a su médico inmediatamente si tiene dolores o calambres musculares injustificados, especialmente si presenta malestar general o fiebre. Informe también a su médico si presenta debilidad muscular constante.
- Si ingiere regularmente grandes cantidades de alcohol.
- Si su glándula tiroides no funciona correctamente.


  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713


  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.086

# ORIGINAL



- Si toma otros medicamentos llamados fibratos para disminuir el colesterol. Lea este prospecto atentamente, incluso si ha tomado medicamentos para disminuir el colesterol anteriormente.
- Si toma medicamentos para tratar la infección por HIV (virus del SIDA), como por ejemplo ritonavir con lopinavir y/o atazanavir
- Si está tomando o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento llamado ácido fusídico, (un medicamento para la infección bacteriana), vía oral o por inyección. La combinación de ácido fusídico y Rosuvastatina puede ocasionar problemas musculares graves (rabdomiólisis).
- Si tiene insuficiencia respiratoria grave.
- Si es de origen asiático (por ejemplo, japonés, chino, filipino, vietnamita, coreano o indio). Si tiene problemas del corazón.
- Si le han trasplantado un riñón recientemente.
- Si tiene vómitos, recientemente ha tenido vómitos graves o tiene diarrea.
- Si tiene una enfermedad de la glándula adrenal denominada síndrome de Conn (también conocida como hiperaldosteronismo primario).
- Si tiene la presión arterial baja.
- Si ha sufrido alguna vez un ictus (enfermedad cerebrovascular que afecta a los vasos sanguíneos que suministran sangre al cerebro)
- Si está embarazada (o, si sospecha que pudiera estarlo).
- Si tiene niveles elevados de calcio o bajos de potasio en sangre
- Si padece problemas metabólicos y endócrinos
- Si padece una enfermedad autoinmune llamada Lupus eritematoso sistémico
- Si padece problemas de visión o dolor en los ojos (como miopatía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado)
- Si padece alergias o asma
- Informe a su médico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos: ciclosporina (empleado tras un trasplante de órgano), warfarina o clopidogrel (o


  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.953.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.086

# ORIGINAL



cualquier otro medicamento anticoagulante, como el acenocumarol), fibratos (tales como gemfibrozilo, fenofibrato) o cualquier otro medicamento utilizado para disminuir el colesterol, tratamientos para la indigestión (utilizados para neutralizar el ácido del estómago), eritromicina (un antibiótico), ácido fusídico (un antibiótico) anticonceptivos orales (la píldora), terapia hormonal sustitutiva o medicamentos antivirales tales como ritonavir con lopinavir y/o atazanavir o simeprevir (utilizados para tratar infecciones incluyendo HIV, es decir el virus del SIDA, o hepatitis C. También si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión): un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo, enalapril, lisinopril, ramipril o captopril), o aliskirán. Si está tomando un IECA junto con un medicamento perteneciente a la clase de fármacos denominada antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (por ejemplo espironolactona, eplerenona), estos medicamentos son para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tales como ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, celecoxib o etoricoxib (medicamentos para aliviar el dolor y la inflamación). Ácido acetilsalicílico (si toma más de 3 g al día) (medicamento para aliviar el dolor y la inflamación). Suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio (medicamentos que aumentan la cantidad de potasio en su sangre). Heparina (un medicamento para aumentar la fluidez de la sangre). Cotrimoxazol (un medicamento antibiótico) también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol. Diuréticos (medicamentos para favorecer la eliminación de orina). Litio (un medicamento para problemas de salud mental). Relajantes musculares. Antiepilépticos. Antidepresivos. Medicamentos para la diabetes. Digoxina. Medicamentos para tratar la gota (alopurinol). Medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer (como metotrexato, ciclofosfamida). Agentes anticolinérgicos (como atropina). Resinas utilizadas para disminuir los niveles de colesterol (como colestiramina, colestipol). Vitamina D. Ciclosporina (medicamento utilizado en pacientes trasplantados). Sales de calcio. Medicamentos utilizados para

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.086



# ORIGINAL



el tratamiento de la hipoglucemia (diazóxido). Metildopa, utilizada para el tratamiento de la hipertensión. Medicamentos para conciliar el sueño (como barbitúricos narcóticos). Aminas presoras (como noradrenalina).

## Posibles efectos adversos de SINLIP PREVENT®


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

Es importante que conozca cuales pueden ser estos efectos adversos. Suelen ser leves y desaparecen en un espacio corto de tiempo.

Los principales efectos adversos son mialgias (dolores musculares), miositis (inflamación de los músculos), calambres musculares, mareos, aturdimiento y presión arterial baja.

Otros efectos adversos son los siguientes:

Efecto adverso
Discontinuación Temporal de la droga de estudio
Circunstancias Sociales
Mareos/Aturdimiento/Hipotensión
Sincope (perdida momentánea de conciencia con restitución inmediata)
Disfunción Renal / Alteración en los riñones
Injuria Renal Aguda /Daño en los riñones
Desorden Gastrointestinal
Gota
Angioedema (hinchazón en piel y mucosas por alergia)
Efectos Adversos Musculares (todos)
Anemia (Glóbulos rojos bajos)
Rabdomiólisis o Miopatía (Daño renal por problema muscular)
Alteración de la función Hepática
Anormalidades Neuropsicológicas
Aparición de Diabetes/Alteración de la glucemia
Anormalidades en el perfil Lipídico (alteración del valor de Colesterol)
Cáncer
Cataratas

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 19.659.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.066

# ORIGINAL



**Deje de tomar SINLIP PREVENT® y busque atención médica inmediatamente** presenta alguna de las siguientes reacciones alérgicas:

- Dificultad para respirar, con o sin hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta.
- Hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, que puede provocar dificultad para tragar.
- Picazón intensa de la piel (con ronchas).


**Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.**

## **¿Cómo debo tomar SINLIP PREVENT®?**

- Siga las indicaciones de su médico acerca de cómo tomar SINLIP PREVENT®
- Se recomienda tomar SINLIP PREVENT® una vez al día, con o sin alimentos. Para no olvidarse de ingerirlo es conveniente tomarlo a la misma hora todos los días, ya sea con el desayuno, con la cena o a la hora de acostarse.
- Es probable que su médico le haga análisis de sangre de control antes de comenzar a tomar SINLIP PREVENT® y durante el tratamiento.
- Si se olvidó de tomar SINLIP PREVENT®, hágalo tan pronto como se acuerde. No obstante no tome más de una dosis de SINLIP PREVENT® en el día.

## **Si interrumpe el tratamiento con SINLIP PREVENT®.**

- Consulte a su médico si quiere interrumpir el tratamiento con SINLIP PREVENT®. Sus niveles de colesterol y presión arterial pueden aumentar otra vez si deja de tomar SINLIP PREVENT®.
- Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.063

# ORIGINAL



## Precauciones

### Embarazo y lactancia

- No tome SINLIP PREVENT® si está embarazada o en periodo de lactancia. Si se queda embarazada mientras esté tomando SINLIP PREVENT® deje de tomarlo inmediatamente e informe a su médico. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con SINLIP PREVENT® empleando un método anticonceptivo apropiado.
- Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

**Uso en pediatría:** No se han realizado estudio en niños por lo cual **SINLIP PREVENT®** no debe indicarse ni administrarse a los niños.


**Uso en Geriatría:** **SINLIP PREVENT®** debe indicarse y administrarse en pacientes mayores de 60 años.

### Conducción y uso de máquinas

- La mayoría de los pacientes pueden conducir vehículos y utilizar máquinas durante el tratamiento con **SINLIP PREVENT®** ya que no afectará a su capacidad. Sin embargo, algunas personas pueden sentir mareos durante el tratamiento con **SINLIP PREVENT®**. Si se encuentra mareado, consulte a su médico antes de intentar conducir o usar máquinas.

**Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.**

*“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.063

# ORIGINAL



<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234" y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com) o telefónicamente al 0800-220-2273.

## Si toma más SINLIP PREVENT® del que debiera

Contacte a su médico u hospital más cercano para que le aconsejen y asistan.

*"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:*

**HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

**Optativamente otros centros de Intoxicaciones".**

SINLIP PREVENT® contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

No use este medicamento si el envase está dañado.

Ud. puede tomar SINLIP PREVENT® hasta el último día del mes indicado en el envase.

No tome SINLIP PREVENT® luego de la fecha de vencimiento.

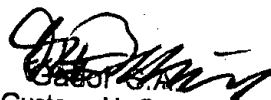
## PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30, 60, 90, 500 y 1000 cápsulas duras, siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.

## CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C).

**"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.063

# ORIGINAL




**GADOR S.A.** Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Director Técnico: Jorge N. Naquit – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farm.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Fecha última revisión:   /  /  

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.553.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
M.N. 14.063



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 2602-17-8 Sinlip Prevent Inf. Pacientes

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.10.04 10:53:08 -03:00

Digitally signed by GESTION  
DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.10.04 10:53:09 -03:00



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

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

CERTIFICADO N°: **59087**

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002602-17-8

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica, de acuerdo a lo solicitado por la firma GADOR S.A., que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes Datos Identificatorios Característicos:

Nombre comercial: SINLIP PREVENT

Nombre/s genérico/s: ROSUVASTATINA - CANDESARTAN -  
HIDROCLOROTIAZIDA.

Forma/s farmacéutica/s: CAPSULA DURA

Industria: AGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GADOR S.A., DARWIN 429 - CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES (ELABORACION COMPLETA).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/animat> - República Argentina

Sede Central  
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME  
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL  
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos  
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres  
Ruta Nacional 117, km.10,  
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas  
Roque González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

Deleg. Santa Fé  
Eva Perón 2456,  
Santa Fé,  
Prov. de Santa Fé



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: SINLIP PREVENT.

Clasificación ATC: C10BX.

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADO EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR PRIMARIA COMO AGENTE REDUCTOR DEL COLESTEROL Y LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS CON RIESGO CARDIOVASCULAR INTERMEDIO SIN ENFERMEDAD CARDÍACA.

Concentración/es: 12,5 mg de HIDROCLOROTIAZIDA, 16 mg de CANDESARTAN CILEXETIL, 10,4 mg de ROSUVASTATINA CALCICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg, CANDESARTAN CILEXETIL 16 mg, ROSUVASTATINA CALCICA 10,4 mg.

Excipientes: cada cápsula dura contiene 1 comprimido de ROSUVASTATINA 10 mg + 1 comprimido de candesartan 16 mg - Hidroclorotiazida 12,5 mg. Cada comprimido de Rosuvastatina contiene: Ludipress 134,05 mg (Lactosa monohidrato 124,67; Povidona K30 4,69 mg, Crospovidona 4,69 mg), Poloxamero 188, 1,5 mg, Silica coloidal anhidra 1,05 mg, Estearato de magnesio vegetal 3 mg, Óxido de hierro rojo 0,019 mg, Opadry YS 1 7003 blanco 1,896 mg (HPMC 3 Cp Methocel E3 LV 0,5688 mg; HPMC 6 Cp Methocel E6 LV 0,5688 mg; Dióxido de titanio 0,58776 mg; PEG 400 0,15168 mg; Polisorbato 80 0,01896 mg), Opaglos AG 7350 0,085 mg (Agua purificada

Sedes y Delegaciones

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

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869, CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671, CABA

**Sede INAME**  
Av. Caseros 2161, CABA

**Sede INAL**  
Estados Unidos 25, CABA

**Sede Prod. Médicos**  
Av. Belgrano 1480, CABA

**Deleg. Mendoza**  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

**Deleg. Córdoba**  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

**Deleg. Paso de los Libres**  
Ruta Nacional 117, km.10,  
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

**Deleg. Posadas**  
Roque González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

**Deleg. Santa Fé**  
Evá Perón 2456,  
Santa Fé,  
Prov. de Santa Fé



0,0441575 mg; Cera de abejas blancas 0,01768 mg; Cera carnauba 0,01768 mg; Polisorbato 20 0,0053125 mg; Ácido sórbico 0,00017 mg); Cada comprimido recubiertos de Candesartan / Hidroclorotiazida contiene: Lactosa monohidrato 69,44 mg, Almidón 1500 20 mg, Hidroxipropilcelulosa EFX 4 mg, Croscarmelosa sódica 3,9 mg, Estearato de magnesio vegetal 1,3 mg, Polietilenglicol 8000 2,6 mg, óxido de hierro rojo 0,05 mg, Óxido de hierro amarillo 0,21 mg; Cápsula (Gelatina 94,6736 mg; Dióxido de titanio 1,2266 mg; Verde FD&C #3 0,0227 mg; Amarillo FD&C #6 0,0771 mg).

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALU/ALU.

Presentación: 30, 60, 90, 500, 1000 cápsulas duras, siendo las dos últimas presentaciones de Uso Hospitalario Exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 30, 60, 90, 500, 1000 cápsulas duras, siendo las dos últimas presentaciones de Uso Hospitalario Exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C y 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: GADOR S.A.

Domicilio del establecimiento elaborador: DARWIN 429, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

Sedes y Delegaciones

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

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869, CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671, CABA

**Sede INAME.**  
Av. Caseros 2161, CABA

**Sede INAL**  
Estados Unidos 25, CABA

**Sede Prod. Médicos**  
Av. Belgrano 1480, CABA

**Deleg. Mendoza**  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

**Deleg. Córdoba**  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

**Deleg. Paso de los Libres**  
Ruta Nacional 117, km.10,  
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

**Deleg. Posadas**  
Roque González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

**Deleg. Santa Fé**  
Eva Perón 2456,  
Santa Fé,  
Prov. de Santa Fé



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: DARWIN 429, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

Industria: ARGENTINA.


El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha de Disposición Autorizante.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002602-17-8

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

8509

17 OCT 2019

  
**Dr. CARLOS CHIALE**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

Sedes y Delegaciones

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

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869, CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671, CABA

**Sede INAME**  
Av. Caseros 2161, CABA

**Sede INAL**  
Estados Unidos 25, CABA

**Sede Prod. Médicos**  
Av. Belgrano 1430, CABA

**Deleg. Mendoza**  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

**Deleg. Córdoba**  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

**Deleg. Paso de los Libres**  
Ruta Nacional 117, km.10,  
CO. TE. CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

**Deleg. Posadas**  
Roque González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

**Deleg. Santa Fé**  
Eva Perón 2456,  
Santa Fé,  
Prov. de Santa Fé