



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-89236738-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-89236738-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BERNABO S.A. solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada ROSUBER PLUS / ROSUVASTATINA (COMO ROSUVASTATINA CALCICA) + EZETIMIBE, Certificado n° 59.316.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que por Disposición ANMAT N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el artículo 3° del Decreto No 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes farmacéuticos activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BERNABO S.A. para la especialidad medicinal que se denominará ROSUBER PLUS la nueva concentración de ROSUVASTATINA (COMO ROSUVASTATITNA CALCICA 5,2 mg) 5 mg + EZETIMIBE 10 mg, en la forma farmacéutica de COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, cuya composición para los excipientes será: FOSFATO BICALCICO ANHIDRO 45 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 30 mg, CROSCARMELOSA SODICA 15 mg, CROSPVIDONA 10 mg, POVIDONA 9 mg, ESTEARILFUMARATO DE SODIO 4 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 6 mg, MEGLUMINA 5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,5 mg, BUTILHIDROXIANISOL 150 mcg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI:77492) 64,78 mcg, CELULOSA 88,752 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 266,258 mg, ALCOHOL POLIVINILICO 5,914 mg, DIOXIDO DE TITANIO 3,696 mg, POLIETILENGLICOL 2,957 mg, TALCO 2,218 mg, SIMETICONA EMULSIONADA 147,85 mcg, OXIDO DE HIERRO ROJO (CI77491) 142,48 mcg; a expenderse en Blister de OPA 25µm / Aluminio 45µm / PVC 60µm - Aluminio temple duro de 25µm; en BLISTER conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, siendo los cuatro últimos de uso hospitalario exclusivo; efectuándose su elaboración en: VICROFER S.R.L. (Santa Rosa 3676 Victoria, Pcia. De Buenos Aires) (Elaboración completa) y LABORATORIOS BERNABO S.A. (RN85) RN8, Colectora Pilar Sur N° 3863, Esq. Brasil, Tortuguitas, Provincia de Buenos Aires (elaboración completa) y Terrada 2346, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Elaboración completa); con la condición de expendio de venta BAJO RECETA y un periodo de vida útil de VEINTICUATRO (24) MESES, conservar en su envase original, en lugar seco a una temperatura entre 15°C y 30°C".

ARTICULO 2°. – Acéptanse los proyectos de prospectos según GEDO N° IF-2021-22777680-APN-DERM#ANMAT; rótulos primarios según GEDO N° IF-2021-22777994-APN-DERM#ANMAT; rótulos secundarios según GEDO N° IF-2021-22777853-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente según GEDO N° IF-2021-22777436-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3°. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el certificado actualizado N° 59.316, consignando lo autorizado por los artículos precedentes, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 4°. - Inscribáse la nueva forma farmacéutica en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 5°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, rótulo, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-89236738-APN-DGA#ANMAT

rl

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.10.15 12:52:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.15 12:55:27 -03:00



PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ROSUBER PLUS

ROSUVASTATINA 5 mg / EZETIMIBE 10 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Via oral

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

- Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado)
- Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.
- Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.
- Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica, u otra condición de venta, según corresponda.

COMPOSICIÓN:

*Cada comprimido recubierto de **ROSUBER PLUS** 5 mg/10 mg contiene:*

Rosuvastatina (como Rosuvastatina Cálcica 5,2 mg) 5 mg; Ezetimibe 10 mg; Fosfato bicálcico anhidro 45 mg; Almidón pregelatinizado 30 mg; Croscarmelosa sódica 15 mg; Crosprovidona 10 mg; Povidona 9 mg; Estearilfumarato de sodio 4 mg; Laurilsulfato de sodio 6 mg; Meglumina 5 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,50 mg; Butilhidroxianisol 150 mcg; Óxido de hierro amarillo (CI 77492) 64,78 mcg; Celulosa 88,752 mg; Lactosa Monohidrato 266,258 mg; Alcohol polivinílico 5,914 mg; Dióxido de titanio 3,696 mg; Polietilenglicol 2,957 mg; Talco 2,218 mg; Simeticona emulsionada 147,85 mcg; Óxido de hierro rojo (CI 77491) 142,48 mcg.

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 1762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT

1) ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?

- Debe informar a su médico inmediatamente si durante el tratamiento con este medicamento tiene dolores o calambres musculares injustificados, especialmente si presenta malestar general o fiebre. Informe también a su médico si presenta debilidad muscular constante.
- No tome este medicamento si está tomando ciclosporina (medicamento utilizado tras un trasplante de órgano para evitar el rechazo del órgano trasplantado).
- No debe tomar este medicamento si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada. Si queda embarazada mientras esté tomando este medicamento, deje de tomarlo inmediatamente e informe a su médico.
- Las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con este medicamento.
- No debe tomar este medicamento si está dándole el pecho a su bebe, ya que se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna.
- No debe tomar este medicamento si sufre de enfermedad hepática activa.
- Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol.
- Debe consultar a su médico antes de tomar este medicamento si está en tratamiento con ácido fusídico ya que la toma de ambos medicamentos puede producir problemas musculares graves (rabdomiólisis).
- Debe suspender inmediatamente la toma de este medicamento si durante el tratamiento sufre reacciones alérgicas como hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, las cuales pueden causar dificultad en la respiración y para tragar, síndrome de enfermedad similar al lupus (que incluye erupción cutánea, trastornos de las articulaciones y efectos en las células sanguíneas) y rotura muscular.
- Debe suspender inmediatamente la toma de este medicamento si durante el tratamiento tiene Úlceras o ampollas en la piel, boca, ojos y genitales. Estos podrían ser signos del síndrome de Stevens-Johnson (una reacción alérgica potencialmente mortal que afecta a la piel y a las membranas mucosas).

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECTOR TÉCNICO
IMP. 0762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-ARNDGA#ANMAT

DR. LUIS MATÍAS CARRASCO
APODERADO
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Página 90 de 1177

2) ¿Qué es y para qué se utiliza este producto?

ROSUBER PLUS contiene dos principios activos diferentes en un comprimido recubierto. Uno de los principios activos es rosuvastatina, que pertenece al grupo de medicamentos denominados estatinas, el otro principio activo es ezetimibe.

ROSUBER PLUS es un medicamento que se utiliza en pacientes adultos para reducir los niveles elevados de colesterol, el colesterol "malo" (colesterol LDL) y unas sustancias grasas llamadas triglicéridos que circulan en la sangre. Además, este medicamento eleva las concentraciones del colesterol "bueno" (colesterol HDL). Este medicamento actúa reduciendo el colesterol de dos maneras: reduce el colesterol que se absorbe en el tubo digestivo, así como el colesterol producido por el propio organismo.

Para la mayoría de las personas, los niveles elevados de colesterol no afectan a cómo se sienten ya que no producen ningún síntoma. No obstante, si no se trata, los depósitos grasos pueden acumularse en las paredes de los vasos sanguíneos y estrecharlos. Algunas veces, estos vasos sanguíneos estrechados pueden bloquearse cortando así el suministro de sangre al corazón o el cerebro, lo que provocaría un ataque al corazón o un infarto cerebral. Al reducir los niveles de colesterol, se puede reducir su riesgo de tener un ataque al corazón, un infarto cerebral u otros problemas de salud relacionados.

Este medicamento se usa en pacientes que no pueden controlar sus niveles de colesterol únicamente con la dieta. Mientras toma este medicamento debe seguir una dieta reductora del colesterol. Su médico puede recetarle **ROSUBER PLUS** si ya está tomando rosuvastatina y ezetimibe al mismo nivel de dosis.

Este medicamento no le ayuda a perder peso.

3) ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar ROSUBER PLUS y durante el tratamiento?

¿Quiénes no deben tomar ROSUBER PLUS?

- si es alérgico a la rosuvastatina, al ezetimibe o a alguno de los demás componentes de la fórmula de este medicamento,
- si tiene enfermedad hepática,
- si tiene problemas renales graves,
- si tiene dolores y calambres musculares repetidos o injustificados (miopatía),
- si está tomando un medicamento llamado ciclosporina (utilizado, por ejemplo, tras un trasplante de órgano). **No tome ROSUBER PLUS si está tomando ciclosporina.**
- si está embarazada o en periodo de lactancia. Si queda embarazada mientras esté tomando **ROSUBER PLUS**, deje de tomarlo inmediatamente e informe a su médico.

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZÁLEZ
DIRECCIÓN TÉCNICA
M.P. 5782
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IE-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT

DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Las mujeres deben evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con este medicamento empleando un método anticonceptivo apropiado.

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

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar ROSUBER PLUS?

Antes de tomar **ROSUBER PLUS**, dígame a su médico:

- si usted tiene problemas renales,
- si usted tiene problemas hepáticos,
- si usted tiene dolores y calambres musculares repetidos o injustificados, un historial personal o familiar de problemas musculares o un historial previo de problemas musculares durante el tratamiento con otros medicamentos para disminuir los niveles de colesterol. Informe a su médico inmediatamente si tiene dolores o calambres musculares injustificados, especialmente si presenta malestar general o fiebre. Informe también a su médico o farmacéutico si presenta debilidad muscular constante,
- si usted es de origen asiático (por ejemplo, japonés, chino, filipino, vietnamita, coreano o indio). Su médico debe establecer la dosis adecuada para usted,
- si usted toma medicamentos para tratar infecciones, incluyendo VIH (virus del SIDA) o hepatitis C, como por ejemplo lopinavir/ritonavir y/o atazanavir o simeprevir.
- si usted tiene insuficiencia respiratoria grave,
- si usted toma otros medicamentos llamados fibratos para disminuir el colesterol,
- si usted ingiere regularmente grandes cantidades de alcohol,
- si su glándula tiroides no funciona correctamente (hipotiroidismo),
- si usted es mayor de 70 años, (ya que su médico debe elegir la dosis adecuada de **ROSUBER PLUS** para usted),
- si usted está tomando o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento llamado ácido fusídico (un medicamento para la infección bacteriana) por vía oral o inyectable. La combinación de ácido fusídico y **ROSUBER PLUS** puede producir problemas musculares graves (rabdomiólisis).

Si se encuentra en alguna de estas situaciones mencionadas anteriormente (o no está seguro): consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar cualquier dosis de este medicamento.

En un número reducido de personas, las estatinas pueden afectar al hígado. Esto se detecta mediante una sencilla prueba que detecta niveles aumentados de enzimas hepáticas en la sangre. Por esta razón, su médico normalmente le realizará análisis de

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 1762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN DGA#ANMAT

DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

sangre (prueba de la función hepática) durante del tratamiento con este medicamento. Es importante que vaya al médico para realizarse los análisis.

Mientras esté tomando este medicamento su médico le vigilará estrechamente si padece diabetes o tiene riesgo de presentar diabetes. Probablemente, tendrá riesgo de desarrollar diabetes si presenta niveles altos de azúcar y grasas en sangre, tiene sobrepeso y tiene la presión arterial elevada.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Embarazo y lactancia

No tome **ROSUBER PLUS** si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada. Si queda embarazada mientras esté tomando este medicamento, deje de tomarlo inmediatamente e informe a su médico. **Las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con este medicamento.**

No tome **ROSUBER PLUS** si está en periodo de lactancia, ya que se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que este medicamento interfiera con su capacidad para conducir o usar maquinaria. Sin embargo, algunas personas pueden sentir mareos después de tomar este medicamento. Si se encuentra mareado, no conduzca ni use maquinaria.

¿Puedo tomar ROSUBER PLUS con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye: Medicamentos bajo receta, Medicamentos de venta libre, Suplementos a base de hierbas.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Ciclosporina (empleado por ejemplo tras un trasplante de órgano para evitar el rechazo del órgano trasplantado. El efecto de la rosuvastatina aumenta con su uso conjunto). **No tome ROSUBER PLUS si está tomando ciclosporina.**
- Anticoagulantes, como por ej.: warfarina, acenocumarol o fluindiona (sus efectos anticoagulantes y el riesgo de hemorragia pueden aumentar mientras se toma junto con este medicamento), o clopidogrel.
- Otros medicamentos para disminuir el colesterol llamados fibratos, que también **corrigen los niveles** de triglicéridos en sangre (por ej.: gemfibrozilo y otros fibratos)

Dr. VICENTE LA...
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT

DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

- El efecto de la rosuvastatina aumenta cuando se usa gemfibrozilo junto a este medicamento.
- Colestiramina (un medicamento para bajar el colesterol), porque afecta a la forma en la que el ezetimibe funciona.
 - Cualquiera de los siguientes medicamentos utilizados para tratar las infecciones virales, incluyendo infección por VIH o hepatitis C, solos o en combinación: ritonavir, lopinavir, atazanavir, simeprevir, ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir, velpatasvir, grazoprevir, elbasvir, glecaprevir, pibrentasvir.
 - Tratamientos para la indigestión que contengan aluminio y magnesio (utilizados para neutralizar el ácido del estómago, ya que reducen el nivel de rosuvastatina en plasma). Este efecto se puede mitigar tomando este tipo de medicamentos 2 horas después de **ROSUBER PLUS**.
 - Eritromicina (un antibiótico). El efecto de la rosuvastatina disminuye con su uso conjunto.
 - Ácido fusídico. Si tiene que tomar ácido fusídico oral para tratar una infección bacteriana, deberá interrumpir temporalmente la toma de este medicamento. Su médico le indicará cuándo puede volver a tomar de forma segura **ROSUBER PLUS**. La toma de este medicamento junto con ácido fusídico puede ocasionar raramente debilidad, dolor o sensibilidad musculares (rabdomiólisis).
 - Anticonceptivo oral. Los niveles de hormonas sexuales que se absorben del anticonceptivo están aumentados.
 - Terapia de reemplazo hormonal (aumento de los niveles de hormonas en la sangre).
 - Regorafenib (indicado para tratar el cáncer).

Si acude a un hospital o recibe tratamiento para otra enfermedad, dígame al personal médico que está tomando **ROSUBER PLUS**.

4) ¿Cómo debo tomar ROSUBER PLUS?

La vía de administración de este medicamento es VIA ORAL.

Tome **ROSUBER PLUS** exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Este medicamento no es adecuado para iniciar un tratamiento. El inicio del tratamiento o los ajustes de las dosis, en caso necesario, solo deben realizarse tomando los principios activos por separado, y una vez ajustadas las dosis adecuadas ya es posible cambiar a la dosis apropiada de **ROSUBER PLUS**.

Debe seguir una dieta baja en colesterol y hacer ejercicio mientras toma **ROSUBER PLUS**.

IF-2020.89661001-APN DGA#ANMAT

DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.



La dosis diaria recomendada para adultos es un comprimido recubierto. **Tome ROSUBER PLUS una vez al día.**

Puede tomarlo a cualquier hora del día, independientemente de las comidas. Tome el medicamento todos los días a la misma hora. Debe tomar los comprimidos recubiertos enteros, con un vaso de agua.

Controles regulares de los niveles de colesterol

Es importante que acuda a su médico regularmente para realizarse controles del colesterol, con objeto de comprobar que sus niveles de colesterol se han normalizado y se mantienen en niveles apropiados.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma más de la dosis recetada de **ROSUBER PLUS**, consulte a su médico o al centro de intoxicaciones ya que puede necesitar asistencia médica.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital Dr. A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata- Tel.: (0221) 451-5555.

¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

Si olvido tomar una dosis, omita la dosis olvidada y tome la siguiente dosis programada a la hora prevista. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si tiene dudas consulte a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con ROSUBER PLUS

Consulte a su médico si quiere interrumpir el tratamiento con este medicamento. Sus niveles de colesterol pueden aumentar otra vez si deja de tomar este medicamento.

5) ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener ROSUBER PLUS?

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

Deje de tomar ROSUBER PLUS y busque asistencia médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

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

-Reacciones alérgicas como hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, las cuales pueden causar dificultad en la respiración y para tragar, síndrome de enfermedad similar al lupus (que incluye erupción cutánea, trastornos de las articulaciones y efectos en las células sanguíneas) y rotura muscular.

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZÁLEZ
DIRECTOR TÉCNICO
IMP. 0762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
IF-2020-89661001-APN-DGAP/ANMAT

-Dolores y calambres musculares injustificados que duran más de lo esperado. En raras ocasiones, esto puede convertirse en un daño muscular potencialmente mortal conocido como rhabdomiólisis, lo que conduce a malestar general, fiebre e insuficiencia renal.

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

-Úlceras o ampollas en la piel, boca, ojos y genitales. Estos podrían ser signos del síndrome de Stevens-Johnson (una reacción alérgica potencialmente mortal que afecta a la piel y a las membranas mucosas).

Otros efectos adversos

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

- Dolor de cabeza
- Estreñimiento
- Malestar general
- Dolor muscular
- Debilidad
- Mareo
- Diabetes. Esto es más probable si tiene altos los niveles de azúcar y lípidos en sangre, sobrepeso y su tensión arterial elevada. Su médico le controlará mientras esté tomando este medicamento
- Dolor de estómago
- Diarrea
- Flatulencia (exceso de gas en el tracto intestinal)
- Sentirse cansado
- Niveles altos en algunos resultados de análisis de sangre de la función hepática (transaminasas).

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

- Erupción cutánea, picor, urticaria;
- Niveles altos en algunos resultados de análisis de sangre de la función muscular (Test de la Creatina Kinasa);
- Tos
- Indigestión
- Ardor de estómago
- Dolor en las articulaciones
- Espasmos musculares
- Dolor en el cuello
- Disminución del apetito
- Dolor

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZÁLEZ
DIRECTOR TÉCNICO
IMP. 0762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IP-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT
D. GUASTAFANO GARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.



- Dolor en el pecho
- Sofocos
- Tensión arterial alta
- Sensación de hormigueo
- Sequedad de boca
- Inflamación de estómago
- Dolor de espalda
- Debilidad muscular
- Dolor en los brazos y en las piernas
- Hinchazón, especialmente de las manos y los pies.

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

- Inflamación del páncreas, que provoca un dolor intenso de estómago que puede extenderse a la espalda;
- Reducción de los niveles de plaquetas sanguíneas.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos)
- Inflamación del hígado (hepatitis)
- Trazas de sangre en la orina
- Lesión de los nervios de las piernas y brazos (como entumecimiento)
- Pérdida de memoria
- Aumento del tamaño de las mamas en hombres (ginecomastia)

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

- Dificultad para respirar
- Edema (hinchazón)
- Alteraciones del sueño, incluyendo insomnio y pesadillas
- Disfunción sexual
- Depresión
- Problemas respiratorios incluyendo tos persistente y/o dificultad para respirar o fiebre
- Lesiones en los tendones
- Debilidad muscular constante
- Cálculos o inflamación de la vesícula biliar (que puede causar dolor abdominal, náuseas, vómitos)

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECTOR TÉCNICO
MP 1782
LABORATORIOS BERNABO S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT

DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.



6) ¿Cómo debo conservar ROSUBER PLUS?

Ud. puede tomar **ROSUBER PLUS** hasta el último día del mes indicado en el envase (caja y blíster). No tome **ROSUBER PLUS** luego de la fecha de vencimiento.

Conservar en su envase original, en lugar seco a una temperatura entre 15°C y 30 °C.

7) Información adicional

Este medicamento contiene lactosa. Aquellos pacientes con condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa, galactosa deben consultar al médico antes de consumir este producto.

Presentaciones:

ROSUBER PLUS 5 mg/10 mg: Envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos (los 4 últimos hospitalarios)

Este folleto resume la información más importante de **ROSUBER PLUS**, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

"Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños"

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a

ANMAT responde: 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59316

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C1416ARZ - CABA

Tel.: 4501-3278/79

Director Técnico: Vicente López González, Farmacéutico.

www.laboratoriosbernabo.com

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZÁLEZ
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGAA-ANMAT

DR. LUIS MATIAS CARPANI
ABONERADO
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Página 98 de 1177



Elaborado y/o acondicionado en: Terrada 2346, CABA y/o Colectora Ruta Panamericana Ramal Pilar km 36 N° 3863, Tortuguitas, Partido de Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires y/o Santa Rosa N° 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires.

Fecha de última revisión: / /


Dr. VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECTOR TÉCNICO
IMP. 0762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.


DR. LUIS MATÍAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-89236738- -APN-DGA#ANMAT Información para el paciente prod. ROSUBER PLUS - ROSUVASTATINA (como rosuvastatina calcio 5,2 mg) 5 mg - EZETIMIBE 10 mg.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.15 14:37:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.15 14:37:46 -03:00



Proyecto de prospecto interno

ROSUBER PLUS
ROSUVASTATINA 5 mg / EZETIMIBE 10 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Vía Oral

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN:

*Cada comprimido recubierto de **ROSUBER PLUS** 5 mg/10 mg contiene:*

Rosuvastatina (como Rosuvastatina Cálcica 5,2 mg) 5 mg; Ezetimibe 10 mg; Fosfato bicálcico anhidro 45 mg; Almidón pregelatinizado 30 mg; Croscarmelosa sódica 15 mg; Crospovidona 10 mg; Povidona 9 mg; Estearilfumarato de sodio 4 mg; Laurilsulfato de sodio 6 mg; Meglumina 5 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,50 mg; Butilhidroxianisol 150 mcg; Óxido de hierro amarillo (CI 77492) 64,78 mcg; Celulosa 88,752 mg; Lactosa Monohidrato 266,258 mg; Alcohol polivinílico 5,914 mg; Dióxido de titanio 3,696 mg; Polietilenglicol 2,957 mg; Talco 2,218 mg; Simeticona emulsionada 147,85 mcg; Óxido de hierro rojo (CI 77491) 142,48 mcg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacéutico: modificadores de lípidos; Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de los lípidos.

Código ATC: C10BA06

INDICACIONES:

Hipercolesterolemia

ROSUBER PLUS está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con los monocomponentes administrados de forma concomitante en el mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados.

Dr. VICENTE LAJEZ GONZALEZ
 DIRECTOR TÉCNICO
 IMP. 1762
 LABORATORIOS BERNABO S.A.

DR. LUIS MATIAS CARPANI
 APODERADO
 LABORATORIOS BERNABO S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES:

Rosuvastatina:

Mecanismo de acción:

La rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal lugar de acción de la rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la disminución de los niveles de colesterol.

La rosuvastatina aumenta el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la absorción y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo así el número total de partículas VLDL y LDL.

Efectos farmacodinámicos

Rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C-noHDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA1 (ver Tabla). Rosuvastatina también disminuye los cocientes de C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb) (porcentaje medio de cambio ajustado por el valor basal)

Dosis	N	C-LDL	C-Total	C-HDL	TG	C-noHDL	ApoB	ApoA1
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

El efecto terapéutico se obtiene 1 semana después del inicio del tratamiento y el 90% de la respuesta máxima se alcanza a las 2 semanas. La respuesta máxima se alcanza generalmente a las 4 semanas de tratamiento y se mantiene a partir de ese momento.

Ezetimibe

Ezetimibe pertenece a una nueva familia de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados. Ezetimibe es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que le diferencia de otras familias de agentes hipocolesterolemiantes (por ejemplo, estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fibrótico y estanoles de origen vegetal). La diana molecular de ezetimibe es el transportador de

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZÁLEZ
 DIRECTOR TÉCNICO
 IMP. 1762
 LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT
 DR. LUIS MATIAS CARPANI
 APODERADO
 LABORATORIOS BERNABO S.A.

esterol, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroles.

Ezetimibe se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, reduciendo el paso de colesterol desde el intestino al hígado; las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado y estos diferentes mecanismos juntos proporcionan una reducción complementaria del colesterol. En un ensayo clínico de 2 semanas de duración en el que se incluyeron 18 pacientes con hipercolesterolemia, ezetimibe inhibió la absorción intestinal de colesterol en un 54% en comparación con placebo.

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimibe para inhibir la absorción de colesterol. Ezetimibe inhibió la absorción de [14C]-colesterol sin mostrar efectos sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la morbilidad y mortalidad cardiovasculares varían directamente con el nivel de C-total y de C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL. La administración de ezetimibe con una estatina es eficaz para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA.

Coadministración de rosuvastatina y ezetimibe

Eficacia clínica

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos, de 6 semanas de duración se evaluó la eficacia de la ezetimibe (10 mg) añadido a un tratamiento estable con rosuvastatina en comparación con aumentos de la dosis de la rosuvastatina desde los 5 a los 10 mg o desde los 10 a los 20 mg (n = 440). Los datos agrupados demostraron que la ezetimibe añadido al tratamiento estable con 5 mg o 10 mg de rosuvastatina redujo un 21% el colesterol LDL. Por el contrario, la duplicación de la rosuvastatina a 10 mg o 20 mg redujo un 5,7% el colesterol LDL (la diferencia entre grupos fue del 15,2%, $p < 0,001$). Individualmente, el ezetimibe más la rosuvastatina 5 mg redujo el colesterol LDL más que la rosuvastatina 10 mg (diferencia del 12,3%, $p < 0,001$) y la ezetimibe más la rosuvastatina 10 mg redujo el colesterol LDL más que la rosuvastatina 20 mg (diferencia del 17,5%, $p < 0,001$).

En un estudio aleatorizado de 6 semanas diseñado para investigar la eficacia y seguridad de rosuvastatina 40 mg sola o en combinación con ezetimibe 10 mg en pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria (n= 469). Un número significativamente mayor de los pacientes que recibieron rosuvastatina / ezetimibe

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZÁLEZ
DIRECTOR TÉCNICO
IMP. 0764
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT
DR. LUIS MARTÍN CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

alcanzaron el objetivo de colesterol LDL ATP III (<100 mg / dl, 94,0% vs 79,1%, $p < 0,001$) frente a los pacientes que recibieron rosuvastatina sola. Rosuvastatina 40 mg fue eficaz para mejorar el perfil lipídico aterogénico en esta población de alto riesgo. En un estudio aleatorizado, abierto, de 12 semanas, se investigó el nivel de reducción del LDL en cada grupo de tratamiento (rosuvastatina 10 mg más ezetimibe 10 mg, rosuvastatina 20 mg/ezetimibe 10 mg, simvastatina 40/ezetimibe 10 mg, simvastatina 80/ezetimibe 10 mg). La reducción con respecto al valor basal con las combinaciones de rosuvastatina en dosis baja fue del 59,7%, significativamente superior a las combinaciones de dosis baja de simvastatina, del 55,2% ($p < 0,05$). El tratamiento con dosis alta de rosuvastatina combinada redujo un 63,5% el colesterol LDL en comparación con el 57,4% observado con la combinación de simvastatina en dosis alta ($p < 0,001$).

Población pediátrica

No se han llevado adelante estudios en población pediátrica para la combinación rosuvastatina / ezetimibe.

Propiedades farmacocinéticas

Terapia de combinación de rosuvastatina y ezetimibe

El uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina y 10 mg de ezetimibe produjo un aumento de 1,2 veces del AUC de la rosuvastatina en los sujetos hipercolesterolémicos. No es posible descartar una interacción farmacodinámica entre la rosuvastatina y el ezetimibe, en cuanto a efectos adversos.

Rosuvastatina

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 20%.

Distribución

La rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento del C-LDL. El volumen de distribución de la rosuvastatina es de aproximadamente 134 l. La rosuvastatina se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

Biotransformación

(Firma manuscrita)
 Dr. VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
 DIRECTOR TÉCNICO
 IMP. 1762
 LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT

(Firma manuscrita)
 DR. LUIS MATIAS CARPANI
 APODERADO
 LABORATORIOS BERNABO S.A.

La rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios in vitro de metabolismo realizados en hepatocitos humanos indican que la rosuvastatina no es un buen sustrato del metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3A4 y la 2D6. Los principales metabolitos identificados son el N-desmetilado y el lactónico. El metabolito N-desmetilado es aproximadamente un 50% menos activo que la rosuvastatina, mientras que el lactónico se considera clínicamente inactivo. Más de un 90% de la actividad de inhibición de la HMG-CoA reductasa circulante se atribuye a la rosuvastatina.

Eliminación

Aproximadamente un 90% de la rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina. Aproximadamente el 5% se excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%).

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de la rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la rosuvastatina.

Linealidad

La exposición sistémica a la rosuvastatina aumenta de forma proporcional a la dosis. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

Poblaciones especiales:

Edad y sexo

La edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos. La exposición en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica parece ser similar o inferior que en pacientes adultos con dislipidemia.

Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC medio y en la Cmax en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, filipinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásicos. Los pacientes indo-asiáticos presentan un aumento de 1,3 veces en el

Dr VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECTOR TÉCNICO
IMP. 1762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGAS/A10/MATANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

AUC medio y la Cmax. Un análisis farmacocinético de la población no mostró ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética entre pacientes de raza caucásica y de raza negra.

Insuficiencia renal

En un estudio llevado a cabo en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal leve a moderada no afectó a las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina ni de su metabolito N-desmetilado. Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) presentaron un incremento de las concentraciones plasmáticas tres veces mayor y un incremento de la concentración de metabolito N-desmetilado nueve veces mayor que el de los voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en el estado de equilibrio en pacientes sometidos a hemodiálisis fueron un 50% más elevadas en comparación con voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática

En un estudio llevado a cabo con pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática no existió evidencia de un aumento de la exposición a la rosuvastatina, en pacientes con puntuación Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, dos pacientes con puntuaciones Child-Pugh de 8 y 9 presentaron un aumento de la exposición sistémica de casi dos veces la de los pacientes con valores más bajos de Child-Pugh.

No existe experiencia con pacientes con puntuaciones Child-Pugh superiores a 9.

Polimorfismos genéticos

La disponibilidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la rosuvastatina, implica a las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) y/o ABCG2 (BCRP) existe un riesgo de exposición aumentada a la rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian con una mayor exposición (AUC) a la rosuvastatina en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Este genotipado específico no está establecido en la práctica clínica, pero se recomienda una dosis diaria menor de **ROSUBER PLUS** en los pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismos.

Población pediátrica

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

Dr VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECTOR TÉCNICO
MP 0762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN/DGA/ANMAT
DR. LUIS MARTÍN CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Ezetimibe

Absorción

Tras su administración oral, ezetimibe se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente con un glucurónido fenólico que es farmacológicamente activo (ezetimibe-glucurónido). La media de las concentraciones máximas plasmáticas (Cmax) tiene lugar entre 1 y 2 horas en el caso de ezetimibe-glucurónido y entre 4 y 12 horas en el caso de ezetimibe. No pudo determinarse la biodisponibilidad absoluta de ezetimibe, ya que el compuesto es prácticamente insoluble en los medios acuosos adecuados para inyección.

La administración concomitante de alimentos (comidas con/sin alto contenido en grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimibe. Ezetimibe puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

Ezetimibe y el complejo ezetimibe-glucurónido se unen en un 99,7% y del 88 al 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

Biotransformación

Ezetimibe se metaboliza fundamentalmente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con glucurónidos (una reacción de fase II), con excreción biliar posterior. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). Ezetimibe y el complejo ezetimibe-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco que se detectan en plasma, representando aproximadamente del 10 al 20% y del 80 al 90% del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimibe como el complejo ezetimibe-glucurónido se eliminan lentamente del plasma, con evidencia de una importante recirculación enterohepática. La semivida de ezetimibe y del complejo ezetimibe-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Eliminación

Tras la administración oral de ezetimibe marcada con ¹⁴C (20 mg) a voluntarios, ezetimibe total supuso aproximadamente el 93% de la radioactividad total en plasma. Aproximadamente el 78% y el 11% de la radioactividad administrada se recuperó en heces y orina, respectivamente, a lo largo de los 10 días del periodo de recogida de muestras. A las 48 horas ya no había niveles de radioactividad detectables en plasma.

Poblaciones especiales

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECTOR TÉCNICO
IMP. 1762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN DGA/ANMAT
APODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Edad y sexo

Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son unas dos veces más altas en las personas de edad avanzada (65 años) que en las jóvenes (18 a 45 años). Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los sujetos de edad avanzada y en los jóvenes tratados con ezetimibe. Por tanto, no se precisan ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada. Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son ligeramente más altas (aproximadamente 20%) en las mujeres que en los hombres. Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los hombres y las mujeres tratados con ezetimibe. Por tanto, no se necesita ajustes de dosis en función del sexo.


Insuficiencia renal

Tras la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimibe en pacientes con alteración renal grave (n=8; CrCl medio <30 ml/min/1,73 m²), el valor medio del AUC de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos (n=9). No se consideró que este resultado fuera clínicamente importante. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con alteración renal. En este estudio, otro paciente (sometido a trasplante renal y en tratamiento con múltiples medicamentos, entre ellos ciclosporina) presentó un aumento de la exposición a ezetimibe total de 12 veces.

Insuficiencia hepática

Tras una dosis única de 10 mg de ezetimibe, el valor medio del ABC de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,7 veces en los pacientes con deterioro hepático leve (puntuación de Child-Pugh de 5 o 6) en comparación con los sujetos sanos. En un estudio en pacientes con deterioro hepático moderado (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) con administración repetida durante 14 días (10 mg al día), el valor medio del AUC de ezetimibe total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con deterioro hepático leve. Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimibe en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (puntuación de Child-Pugh > 9), no se recomienda **ROSUBER PLUS** en estos pacientes.


Dr. VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECTOR TÉCNICO
MP 1762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.


DR. LUIS MATIAS CARPANI
INTEGRADO
APN-DCVAFANMAT
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DCVAFANMAT

Población pediátrica

Las farmacocinéticas de ezetimibe son similares en niños de 6 años de edad o mayores y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 6 años de edad. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye a pacientes con HFHo, HFH o sitosterolemia.

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios en los que se administró ezetimibe junto a estatinas, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente aquellos que se asocian típicamente a las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento solo con estatinas. Esto se atribuye a interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el tratamiento concomitante. No se produjeron tales interacciones en los estudios clínicos. Se produjeron miopatías en ratas sólo después de la exposición a dosis que fueron varias veces superiores a la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel de AUC para estatinas y de 500 a 2.000 veces el nivel de AUC para los metabolitos activos).

En una serie de ensayos in vivo e in vitro no se observó que ezetimibe tuviera potencial genotóxico ni cuando se administró sola ni junto con estatinas. Los resultados de los estudios de carcinogenicidad con ezetimibe fueron negativos.

La administración concomitante de ezetimibe y estatinas no produjo teratogenicidad en la rata. En conejas gestantes, se observó un pequeño número de deformidades esqueléticas (vértebras torácicas y caudales fusionadas, reducción del número de vértebras caudales).

Rosuvastatina

Los datos preclínicos muestran que, de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos. No se han evaluado ensayos específicos sobre los efectos en ERGh. Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos hepáticos en ratón y rata, probablemente debidos a la acción farmacológica de la rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula en perros, pero no en monos. Además, se observó toxicidad testicular en monos y perros a dosis más altas. La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas y quedó demostrada por la disminución de los tamaños de las camadas, del peso de la camada

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT
DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECTOR TÉCNICO
IMP. 0762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

y de la supervivencia de las crías observados a dosis tóxicas para la madre, en las que los niveles de exposición sistémica fueron muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

Ezetimibe

Los estudios en animales sobre toxicidad crónica de ezetimibe no identificaron órganos diana para efectos tóxicos. En perros tratados con ezetimibe (>0,03 mg/kg/día) durante cuatro semanas, la concentración de colesterol en bilis en la vesícula se multiplicó por 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año de duración en perros a los que se administraron dosis de hasta 300 mg/kg/día, la incidencia de colestiasis no aumentó ni se observaron otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la relevancia de estos datos para los humanos. No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimibe.

Ezetimibe no tuvo efecto sobre la fertilidad de la rata macho o hembra, ni fue teratógena en la rata o el conejo, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. Ezetimibe atravesó la barrera placentaria en la rata y la coneja gestante tratadas a las que se administraron dosis repetidas de 1.000 mg/kg/día. La administración concomitante de ezetimibe y lovastatina produjo efectos embriofetales.

POSOLOGÍA/ MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El paciente debe seguir una dieta baja en grasas adecuada y continuar con esta dieta durante el tratamiento con **ROSUBER PLUS**.

ROSUBER PLUS puede administrarse dentro de un intervalo de dosis de 5/10 mg a 20/10 mg. La dosis recomendada es de un comprimido de la concentración dada al día. Se puede tomar con o sin alimentos.

ROSUBER PLUS no es adecuado para el tratamiento inicial. El tratamiento de inicio solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis adecuadas, es posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas.

El tratamiento debe individualizarse según los niveles deseados de lípidos, el objetivo recomendado del tratamiento y la respuesta del paciente. Se puede realizar un ajuste de la dosis después de 4 semanas cuando sea necesario.

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECCIÓN TÉCNICA
MP 1762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT

ROSUBER PLUS 5 mg/10 mg y no es adecuado para el tratamiento de pacientes que requieran dosis de 10 mg o 20 mg de rosuvastatina.

ROSUBER PLUS debe tomarse ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **ROSUBER PLUS** en niños menores de 18 años, por lo cual no es factible hacer una recomendación posológica.

Uso en pacientes de edad avanzada

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis inicial de 5 mg de rosuvastatina. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. El tratamiento de inicio solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis apropiadas, es posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento solo debe hacerse con los monocomponentes y, después de ajustar las dosis adecuadas, se puede cambiar a la combinación a dosis fija con la concentración adecuada.

En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de rosuvastatina está contraindicado para cualquier dosis.

Dosis en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con **ROSUBER PLUS** en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh > 9).

ROSUBER PLUS está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Raza

Se ha observado una exposición sistémica aumentada a rosuvastatina en pacientes de origen asiático. En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. El tratamiento de inicio solo debe hacerse con los monocomponentes y, después de ajustar las dosis adecuadas, se puede cambiar a la combinación a dosis fija con la concentración adecuada.

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECTOR TÉCNICO
IMP. 0762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT

DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Polimorfismos genéticos

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina. En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor.

Dosis en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. El tratamiento de inicio solo debe hacerse con los monocomponentes y, después de ajustar las dosis adecuadas, se puede cambiar a la combinación a dosis fija con la concentración adecuada.

Terapia concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) es mayor cuando rosuvastatina / ezetimibe se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, incluidas combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y/o tipranavir).

Siempre que sea posible, deben considerarse medicaciones alternativas, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con rosuvastatina/ezetimibe. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con **ROSUBER PLUS**, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante, así como los ajustes posológicos de rosuvastatina.

Modo de administración

La **administración** de **ROSUBER PLUS** es Vía oral.

ROSUBER PLUS debe tomarse una vez al día a la misma hora del día, con o sin alimentos.

El comprimido debe tragarse entero con un poco de agua.

CONTRAINDICACIONES:

ROSUBER PLUS está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina / ezetimibe) o a alguno de los excipientes de este medicamento.

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZÁLEZ
 FARMACÓLOGO TÉCNICO
 INF. 5762
 LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT
 DR. LUIS MATÍAS CARPANI
 APODERADO
 LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

- En pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- Durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- En pacientes con miopatía.
- En pacientes en tratamiento concomitante con ciclosporina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. En la experiencia post-comercialización con ezetimibe, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. Sin embargo, se han comunicado muy raramente casos de rabdomiólisis con ezetimibe en monoterapia y muy raramente con la adición de ezetimibe a otros fármacos que aumentan el riesgo de rabdomiólisis. Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por el nivel de la creatinina fosfoquinasa, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ezetimibe, cualquier estatina y cualquier otro medicamento que el paciente esté tomando de forma concomitante y que se asocie con un aumento del riesgo de rabdomiólisis. Debe advertirse a todos los pacientes que empiecen el tratamiento que comuniquen cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad a la presión o debilidad muscular.

Efectos hepáticos

En ensayos clínicos controlados en los que se administró ezetimibe junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 x límite superior normal [LSN]). Se recomienda la realización de pruebas hepáticas 3 meses después de iniciado el tratamiento con rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, debe tratarse la enfermedad subyacente antes de iniciar el tratamiento con **ROSUBER PLUS**.

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZÁLEZ
 DIRECTOR TÉCNICO
 IMP. 0762
 LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT
 DR. LUIS MATIAS CARPANI
 APODERADO
 LABORATORIOS BERNABO S.A.

Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda **ROSUBER PLUS** en estos pacientes.

Enfermedad hepática y alcohol

ROSUBER PLUS debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, siendo transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

Medida de la Creatina kinasa

No deben medirse los niveles de creatina kinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados.

Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5xLSN) se debe realizar de nuevo la prueba al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si la nueva prueba confirma los valores iniciales de CK >5xLSN, no se debe iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, **ROSUBER PLUS** debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a miopatía/rabdomiólisis. Estos factores incluyen:

- insuficiencia renal,
- hipotiroidismo,
- antecedentes personales o familiares de alteraciones musculares hereditarias
- antecedentes de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato,
- abuso de alcohol,
- edad mayor de 70 años,
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos de rosuvastatina / ezetimibe,
- uso concomitante de fibratos.

En estos pacientes debe considerarse el riesgo del tratamiento con relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda un seguimiento clínico. Si los valores

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECTOR TÉCNICO
IMP. LV62
LABORATORIOS BERNABO S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT
DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

iniciales de CK son significativamente elevados ($>5xLSN$) no se debe iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ($>5xLSN$) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son $< 5xLSN$), debe interrumpirse el tratamiento. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada.

Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatina, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina kinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibríco incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de **ROSUBER PLUS** y gemfibrozilo. Debe sopesarse cuidadosamente el beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de **ROSUBER PLUS** con fibratos frente a los riesgos potenciales de estas combinaciones.

No debe emplearse **ROSUBER PLUS** en pacientes con trastornos agudos, graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ej.: sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos graves metabólicos, endocrinos o electrolíticos; o convulsiones no controladas).

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECCIÓN TÉCNICA
MP. 1762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN DCA/ANMAT
DR. LUIS MATIAS CARRAN
APODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Ácido fusídico

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

En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de **ROSUBER PLUS** y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Inhibidores de la proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso **ROSUBER PLUS** en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de rosuvastatina/ezetimibe en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis.

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimibe administrada con fibratos. Si se sospecha de colelitiasis en un paciente que recibe **ROSUBER PLUS** y fenofibrato, se indican las exploraciones complementarias de la vesícula biliar y debe suspenderse esta terapia.

Anticoagulantes

Si se toma **ROSUBER PLUS** con warfarina, otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, debe controlarse cuidadosamente el índice internacional normalizado (INR).

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZÁLEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 1782
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

DR. LUIS MATÍAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT

Ciclosporina

Ver CONTRAINDICACIONES / INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Raza

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

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo. Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus

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

En el estudio JUPITER, la frecuencia global notificada de la diabetes mellitus fue un 2,8% en rosuvastatina y un 2,3% en placebo, principalmente en pacientes con un nivel de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de rosuvastatina / ezetimibe en niños menores de 18 años, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Contraindicaciones

Ciclosporina

Durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos. La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

Dr VICENTE LÓPEZ GONZÁLEZ
 INGENIERO TÉCNICO
 IMP. 1762
 LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IE-2020-89661001-APN-DGA/A301MAT

Dr. LUIS MATIAS CARPANI
 LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

ROSUBER PLUS está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina.

En un estudio, la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimibe a ocho pacientes sometidos a un trasplante renal con aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min y en tratamiento estable con ciclosporina, produjo un aumento de 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) del AUC media para ezetimibe total en comparación con una población control sana, de otro estudio (n=17) que estaba recibiendo únicamente ezetimibe. En un estudio diferente, se encontró en un paciente con trasplante renal y alteración renal grave que recibía ciclosporina y otros medicamentos, una exposición a ezetimibe total 12 veces superior a la encontrada en sujetos control que estaban recibiendo únicamente ezetimibe. En un estudio cruzado de 2 periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimibe durante 8 días y una dosis única de 100 mg de ciclosporina el día 7, resultó en un aumento medio del 15% en el AUC de ciclosporina (intervalo del 10% de descenso al 51% de aumento), en comparación con los resultados obtenidos tras la administración de una dosis de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la administración conjunta de ezetimibe y ciclosporina sobre la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal.

Combinaciones no recomendadas

Inhibidores de la proteasa

Aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina. Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la C_{max}. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla). La combinación no es adecuada para la terapia inicial.

La iniciación del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, solo debe realizarse con los monocomponentes y tras fijar las dosis adecuadas es posible el cambio a la combinación de dosis fijas de la dosis adecuada.

Dr VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 1762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT
DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Inhibidores de proteínas transportadoras

La rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de **ROSUBER PLUS** con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver Tabla).

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol

La administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de la rosuvastatina.

La administración concomitante con gemfibrozilo aumentó modestamente las concentraciones totales de ezetimibe (aproximadamente 1,7 veces).

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa entre rosuvastatina y fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. La administración concomitante con fenofibrato aumentó modestamente las concentraciones totales de ezetimibe (aproximadamente 1,5 veces).

Fenofibrato y otros fibratos aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos.

En pacientes que están recibiendo fenofibrato y ezetimibe, los médicos deben conocer el posible riesgo de colestiasis y enfermedad de la vesícula biliar. Si se sospecha colestiasis en un paciente que está recibiendo ezetimibe y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse. No se ha estudiado la coadministración de ezetimibe con otros fibratos. Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir colestiasis. En estudios en animales, algunas veces ezetimibe aumentó el colesterol en la vesícula biliar pero no en todas las especies. No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimibe.

Ácido fusídico

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

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

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZÁLEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.P. LV62
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT
DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Otras interacciones

Antiácidos

La administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

La administración simultánea de antiácidos redujo la tasa de absorción de ezetimibe, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta reducción de la tasa de absorción no se consideró clínicamente relevante.

Eritromicina

El uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC_{0-t} y una disminución del 30% de la C_{max} de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Enzimas del citocromo P450

Los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

En los estudios preclínicos se ha demostrado que ezetimibe no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del sistema del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre ezetimibe y fármacos metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 del citocromo P450 o por la N-acetiltransferasa.

Antagonistas de la vitamina K

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (por ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

Dr VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 1762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGAF-AMAT
DR. LUIS MATHIAS GARRANI
FARMACIA
LABORATORIOS BERNABO S.A.

La administración concomitante de ezetimibe (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio en doce varones adultos sanos. Sin embargo, se han recibido notificaciones después de la comercialización de aumento del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaron ezetimibe con warfarina o fluindiona. Si se administra **ROSUBER PLUS** con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS)

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

En estudios de interacción clínica, ezetimibe no tuvo efecto sobre la farmacocinética de anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel).

Colestiramina

La administración simultánea de colestiramina redujo el valor medio del área bajo la curva (AUC) de ezetimibe total (ezetimibe + ezetimibe glucurónido) aproximadamente un 55%. Es posible que el incremento en la reducción del colesterol-lipoproteína de baja densidad (C-LDL) que se produciría al añadir ezetimibe a colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción.

Estatinas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes cuando ezetimibe se administró junto con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

Otros medicamentos

De acuerdo a los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes entre rosuvastatina y digoxina.

En estudios de interacción clínica, ezetimibe no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipizida, tolbutamida o midazolam en su administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de ezetimibe cuando se administraron concomitantemente.

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver tabla):

Quando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZÁLEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 5784
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis. Empezar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a la Rosuvastatina (AUC; en orden decreciente de magnitud) en los ensayos clínicos publicados:

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina *
Ciclosporina 75 mg a 200 mg, 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	☒ 7,1 veces
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	☒ 3,1 veces
Simeprevir 150 mg 1 vez al día, 7 días	10 mg, dosis única	☒ 2,8 veces
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	☒ 2,1 veces
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	100 mg, dosis única	☒ 2,7 veces
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	☒ 2,6 veces
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	☒ 2,3 veces
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	5 mg, una vez al día, 7 días	☒ 2,2 veces
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	☒ 2 veces
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	☒ 1,9 veces
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	☒ 1,6 veces
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	☒ 1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	☒ 1,4 veces
Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	☒ 1,4 veces
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	☒ 1,4 veces **
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 8 días	10 mg, dosis única	☒

Dr VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
 DIRECTOR TÉCNICO
 IMP. 0762
 LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT

Página 80 de 1177

DR. LUIS MATIAS CARPANI
 APODERADO
 LABORATORIOS BERNABO S.A.

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina *
Aleglitazar 0.3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	☒
Silimarina 140 mg 3 veces al día, 5 días	10 mg, dosis única	☒
Fenofibrato 67 mg 3 veces al día, 7 días	10 mg, 7 días	☒
Rifampicina 450 mg 1 vez al día, 7 días	20 mg, dosis única	☒
Ketoconazol 200 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única '	☒
Fluconazol 200 mg 1 vez al día, 11 días	80 mg, dosis única	☒
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	☒ 20%
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	☒ 47%
Regorafenib 160 mg, OD (una vez al día), 14 días	5 mg dosis única	☒ 3,8 veces

*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia.

El aumento se indica como "☒", sin cambios como "☒", disminución como "☒".

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:

ROSUBER PLUS está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

Embarazo:

Rosuvastatina:

Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo/potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con **ROSUBER PLUS**, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

Ezetimibe:

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

Los estudios en animales sobre el uso de Ezetimibe en monoterapia no han demostrado efectos lesivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario, el nacimiento o el desarrollo posnatal.

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZÁLEZ
DIRECCIÓN TÉCNICA
M.P. 1762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT

DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Lactancia:

Rosuvastatina:

La Rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana.

Ezetimibe:

Los estudios en ratas han demostrado que Ezetimibe se excreta en la leche materna. Se desconoce si Ezetimibe se elimina en la leche materna.

Fertilidad:

No hay ensayos clínicos disponibles sobre los efectos de Ezetimibe sobre la fertilidad en humanos. Ezetimibe no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho y hembra.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

La influencia de Rosuvastatina/Ezetimibe sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de Rosuvastatina y/o Ezetimibe sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas. En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg de ezetimibe al día en monoterapia a 2.396 pacientes, con una estatina a 11.308 pacientes o con fenofibrato a 185 pacientes. Las reacciones adversas fueron por lo general leves y pasajeras. La incidencia global de reacciones adversas fue similar entre ezetimibe y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre ezetimibe y placebo.

Según los datos disponibles, en ensayos clínicos en los cuales se trataron 1.200 pacientes con una combinación de rosuvastatina y ezetimibe, los acontecimientos adversos más frecuentes relativos al tratamiento combinado de rosuvastatina y ezetimibe en los pacientes hipercolesterolémicos son aumento de las transaminasas hepáticas, problemas gastrointestinales y dolor muscular. Son reacciones adversas

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZÁLEZ
DIRECCIÓN TÉCNICA
IMP. 0762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT

DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

conocidas de los principios activos, no se puede descartar una interacción farmacodinámica entre la rosuvastatina y el ezetimibe, en cuanto a efectos adversos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes (>1/100 a <1/10); Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100); Raros (>1/10.000 a <1/1.000); Muy raros (<1/10.000); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación órgano sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			Trombocitopenia ²		Trombocitopenias
Trastornos del sistema inmunológico			reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema ²		hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxis y angioedema) ⁵
Trastornos endocrinos	diabetes mellitus ^{1,2}				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		disminución del apetito ³			
Trastornos psiquiátricos					depresión ^{2,5}
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^{2,4} , mareos ²	parestesia ⁴		Polineuropatía ² , pérdida de memoria ²	neuropatía periférica ² , Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas) ² mareo ⁵ ; parestesia ⁵
Trastornos vasculares		sofocos ³ ; hipertensión			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos ³			tos ² , disnea ^{2,5}
Trastornos gastrointestinales	estreñimiento ² , náusea ² , dolor abdominal ^{2,3} , diarrea ³ , flatulencia ³	dispepsias; reflujo gastroesofágico ³ ; náusea ³ sequedad de boca»; gastritis	pancreatitis ²		diarrea ² pancreatitis ⁵ ; estreñimientos
Trastornos hepatobiliares			aumento de las transaminasas hepáticas ²	icteria ² ,	Hepatitis ⁵ ,

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECTOR TÉCNICO
IMP. 0762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT
DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Clasificación órgano sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
				hepatitis ²	Colelitiasis ⁵ , colecistitis ⁵
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito ^{2,4} , Exantema ^{2,4} , Urticaria ^{2,4}			Síndrome de Stevens- Johnson ² , eritema multiformes
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia ^{2,4}	artralgia ³ ; espasmos musculares ³ ; dolor en el cuello; dolor de espalda ⁴ ; debilidad muscular; dolor en las extremidades ⁴	miopatía (incluida miositis) ² , rabdomiólisis ² , síndrome similar a lupus, rotura muscular	artralgia ²	miopatía necrotizante inmunomediada ² , alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura ² , artralgias, mialgias; miopatía/ rabdomiólisis ⁵
Trastornos renales y urinarios				hematuria ²	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				ginecomastia ²	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia ² , fatigas	dolor en el pecho, dolor ³ , astenia ⁴ ; edema periférico ⁴			edema ² , astenia ⁵
Exploraciones complementarias	aumento de la ALT y/o AST ⁴	aumento de la ALT y/o AST ³ aumento de la CPK en sangre ³ aumento de la gamma-glutamilttransferasa ³ análisis de función hepática anormal ³			

1 La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, historia de hipertensión) – para rosuvastatina.

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

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

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZÁLEZ
DIRECCIÓN TÉCNICA
IMP. 0762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT

DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Página 84 de 1177

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

5 Reacciones adversas adicionales de ezetimibe notificadas en la experiencia posterior a la comercialización. Dado que estas experiencias adversas se han identificado a partir de informes espontáneos, se desconocen sus verdaderas frecuencias y no es posible estimarlas.

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

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

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

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

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con Rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (>5xLSN), se deberá interrumpir el tratamiento.

Efectos hepáticos: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dosis-dependiente de las transaminasas en un reducido número de pacientes tratados con Rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo.

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT

DR. LUIS MATIAS CARPANI
#PODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Página 85 de 1177

La frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en el aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con la dosis de 40 mg.

Valores de laboratorio

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

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

Población pediátrica

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

Rosuvastatina:

En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatina kinasa $>10 \times$ LSN y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad de la Rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Ezetimibe:

Pacientes pediátricos (entre 6 y 17 años de edad)

En un estudio incluyendo pacientes pediátricos (de 6 a 10 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar (n=138), se observaron elevaciones de ALT y/o AST ($\geq 3 \times$ LSN, consecutivas) en el 1,1% (1 paciente) de los pacientes tratados con Ezetimibe en comparación con el 0% en el

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECTOR TÉCNICO
IMP. 1762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT

Página 86 de 1177

Dr. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

grupo placebo. No hubo elevaciones de la CPK ($\geq 10 \times \text{LSN}$). No se notificaron casos de miopatía.

En un estudio distinto realizado en pacientes adolescentes (entre 10 y 17 años edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota ($n=248$), se observaron elevaciones de la ALT y/o AST ($\geq 3 \times \text{LSN}$, consecutivas) en el 3% (4 pacientes) en el grupo que tomaba Ezetimibe/simvastatina en comparación con el 2% (2 pacientes) en el grupo que tomaba simvastatina sola; estas cifras fueron respectivamente 2% (2 pacientes) y 0% para la elevación de la CPK ($\geq 10 \times \text{LSN}$). No se notificaron casos de miopatía. Estos estudios no eran adecuados para la comparación de reacciones adversas raras.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No hay datos publicados sobre sobredosis con rosuvastatina.

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis con rosuvastatina.

En ensayos clínicos, la administración de 50 mg/día de ezetimibe a 15 sujetos sanos durante 14 días, o 40 mg/día de ezetimibe a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante 56 días, fue generalmente bien tolerada. En animales, no se observó toxicidad tras administrar dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de ezetimibe en ratas y ratones y dosis de 3.000 mg/kg en perros.

Se han comunicado unos pocos casos de sobredosis con ezetimibe: la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas comunicadas no han sido graves.

Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital Dr. A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata- Tel.: (0221) 451-5555”.

PRESENTACIONES

ROSUBER PLUS 5 mg/10 mg: Envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos (los 4 últimos hospitalarios)

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECTOR TÉCNICO
IMP. 1762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

IF-2020-89661001-APN-DGA#ANMAT

DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, en lugar seco a una temperatura entre 15°C y 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 59316

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C1416ARZ - CABA

Tel.: 4501-3278/79

Director Técnico: Vicente López González, Farmacéutico.

www.laboratoriosbernabo.com

Elaborado y/o acondicionado en: Terrada 2346, CABA y/o Colectora Ruta Panamericana Ramal Pilar km 36 N° 3863, Tortuguitas, Partido de Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires y/o Santa Rosa N° 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires.

Fecha de última revisión: / /



Dr. VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECTOR TÉCNICO
MP 5762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.



DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-89236738- -APN-DGA#ANMAT Prospecto prod. ROSUBER PLUS - ROSUVASTATINA
(como rosuvastatina calcio 5,2 mg) 5 mg - EZETIMIBE 10 mg.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.15 14:38:03 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.15 14:38:07 -03:00



Proyecto de rótulo estuche - secundario

Contenido: 7 comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

ROSUBER PLUS
ROSUVASTATINA 5 mg / EZETIMIBE 10 mg
Comprimidos recubiertos
 Vencimiento

Composición:

*Cada comprimido recubierto de **ROSUBER PLUS** 5 mg/10 mg contiene:*

Rosuvastatina (como Rosuvastatina Cálcica 5,2 mg).....5 mg
 Ezetimibe.....10 mg

Excipientes: c.s

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original, en lugar seco a una temperatura entre 15°C y 30 °C.

Mantener fuera del alcance de los niños

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 59316

Lote:

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C1416ARZ - CABA

Tel.: 4501-3278/79

Director Técnico: Vicente López González, Farmacéutico.

www.laboratoriosbernabo.com

Elaborado y/o acondicionado en: Terrada 2346, CABA y/o Colectora Ruta Panamericana Ramal Pilar km 36 N° 3863, Tortuguitas, Partido de Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires y/o Santa Rosa N° 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires.

NOTA: Este texto repite en los envases con 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 80 y 90 comprimidos recubiertos. En cuanto a los envases con 100, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos se diferenciarán en que ostentarán la leyenda "PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES".

Dr. VICENTE LÓPEZ GONZÁLEZ
 DIRECTOR TÉCNICO
 IMP. 0782
 LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Página 57 de 1177

DR. LUIS MATIAS CARPANI
 APODERADO
 LABORATORIOS BERNABÓ S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-89236738- -APN-DGA#ANMAT Rótulo 2° prod. ROSUBER PLUS - ROSUVASTATINA
(como rosuvastatina calcio 5,2 mg) 5 mg - EZETIMIBE 10 mg.

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.15 14:38:19 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.15 14:38:19 -03:00

Proyecto de rótulos - primario (*Blister*)

ROSUBER PLUS
ROSUVASTATINA 5 mg
EZETIMIBE 10 mg

Vencimiento:

Lote:

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.



[Handwritten signature]
Dr. VICENTE LÓPEZ GONZALEZ
DIRECTOR TÉCNICO
IMP. 1762
LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

[Handwritten signature]
DR. LUIS MATIAS CARPANI
APODERADO
LABORATORIOS BERNABO S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-89236738- -APN-DGA#ANMAT Rotulo 1° prod. ROSUBER PLUS - ROSUVASTATINA
(como rosuvastatina calcio 5,2 mg) 5 mg - EZETIMIBE 10 mg

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.15 14:38:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.15 14:38:29 -03:00