



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-133441814-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-133441814-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A. solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada REOVEX EZ / ROSUVASTATINA CALCICA - EZETIMIBA, COMPRIMIDOS BICAPA RECUBIERTOS. Certificado N° 59.332.

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,

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BALIARDA S.A. para la especialidad medicinal que se denominará REOVEX EZ 40/10, la nueva concentración de ROSUVASTATINA 40 mg como ROSUVASTATINA CÁLCICA 41,60 mg – EZETIMIBA 10 mg, en su forma farmacéutica COMPRIMIDOS BICAPA RECUBIERTOS, cuya composición para los excipientes será: LACTOSA MONOHIDRATO 381,165 mg, POLVO DE CELULOSA 127,055 mg, OXIDO FERRICO PARDO (CI 77994/77499) 0,18 mg, CROSCARMELOSA SODICA 18,00 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 12,00 mg; Excipientes capa Ezetimiba: LACTOSA MONOHIDRATO 93,31 mg, POLVO DE CELULOSA 31,10 mg, CROSCARMELOSA SODICA 5,25 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,84 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 3,00 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1,50 mg; Cubierta: HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 15 4,20 mg, POLIETILENGLICOL 6000 2,10 mg, PROPILENGLICOL 2,17 mg, POVIDONA 0,84 mg, TALCO 8,39 mg, DIOXIDO DE TITANIO 4,20 mg, OXIDO FERRICO ROJO (CI 77491) 0,10 mg; a expenderse en envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos bicapa recubiertos, contenidos en BLISTER DE ALU/ALU; efectuándose su elaboración completa en: Baliarda S.A. (Alberti 1239/41/43/45/53/55/65/69, CABA; Saavedra 1234/36/42/48/54/60/62/68/70, CABA y Santa Cruz 240/44/46/48/50, CABA); con la condición de expendio de venta BAJO RECETA y un periodo de vida útil de VEINTICUATRO (24) MESES, MANTENER A TEMPERATURA AMBIENTE NO SUPERIOR A 30°C. PROTEGER DE LA HUMEDAD.

ARTICULO 2°. – Acéptanse los proyectos de rótulo primario según GEDO N° IF-2023-47830773-APN-DERM#ANMAT, rótulo secundario según GEDO N° IF-2023-47830731-APN-DERM#ANMAT, Prospecto según GEDO N° IF-2023-47830817-APN-DERM#ANMAT, e Información paciente según GEDO N° IF-2023-47830909-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el certificado actualizado N° 59.332, consignando lo autorizado por los artículos precedentes, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 4°.- Inscribáse la nueva concentración 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, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-133441814-APN-DGA#ANMAT

ae



BALIARDA S.A.

Proyecto

Información para el paciente

REOVEX EZ 10/10 – REOVEX EZ 20/10 – REOVEX EZ 40/10

ROSUVASTATINA 10/20/40 mg

EZETIMIBA 10 mg

Comprimidos bicapa recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguna de las reacciones adversas que sufre es grave o si tiene cualquier reacción adversa no mencionada en este prospecto, INFÓRMELA INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

¿Que contiene REOVEX EZ?

REOVEX EZ es la combinación de dos sustancias:

-*rosuvastatina*, una sustancia perteneciente a una clase de medicamentos denominados estatinas o inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa, usada para disminuir la cantidad de colesterol en sangre.

-*ezetimiba*, una sustancia perteneciente a una clase de medicamentos llamados reductores del colesterol, usado para evitar la absorción del colesterol en el intestino.

¿En qué pacientes está indicado el uso de REOVEX EZ?

REOVEX EZ está indicado en adultos:

- como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia primaria (no familiar) adecuadamente tratados con rosuvastatina y ezetimiba en monoterapia, a las mismas dosis que en la combinación a dosis fijas, para reducir los niveles de LDL-colesterol.

- solo o como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota para reducir los niveles de LDL-colesterol.

¿En qué casos no debo tomar REOVEX EZ?

No debe tomarlo si usted:

- Es alérgico (hipersensible) a rosuvastatina, a ezetimiba o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional").

- Padece enfermedad hepática activa.

- Presenta alteraciones en el hepatograma.

- Padece problemas renales severos.

- Presenta dolores y calambres musculares repetidos o injustificados (miopatía).

- Se encuentra bajo tratamiento concomitante con ciclosporina.

- Es una mujer en edad fértil y no utiliza medidas anticonceptivas apropiadas.

- Está embarazada o se encuentra amamantando.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Legrado Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



Usted no debe tomar REOVEX EZ 40/10 si:

- Padece problemas renales moderados.
- Padece hipotiroidismo (enfermedad de la glándula tiroides).
- Presenta dolores y calambres musculares repetidos o injustificados, tiene antecedentes personales o familiares de problemas musculares, o ha sufrido problemas musculares durante el tratamiento con otros medicamentos para bajar los niveles de colesterol.
- Ingiere grandes cantidades de alcohol de forma habitual.
- Se encuentra bajo tratamiento con medicamentos llamados fibratos (para disminuir los niveles de lípidos en sangre).

No se debe administrar el producto en menores de 18 años.

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, usted debe informarle si:

- Padece hipercolesterolemia secundaria (niveles elevados de colesterol en sangre).
- Padece hipotiroidismo (enfermedad de la glándula tiroides).
- Presenta problemas hepáticos (como hiperbilirrubinemia o ictericia).
- Presenta problemas renales (como proteinuria o hematuria).
- Presenta dolor muscular o debilidad muscular, en particular si se acompaña de malestar o fiebre (aún si los síntomas persisten luego de discontinuado el tratamiento).
- Presenta reacciones cutáneas graves (manchas en el tronco rojizas no elevadas, circulares, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos), pueden ir precedidas de fiebre.
- Presenta una erupción generalizada, temperatura corporal alta y ganglios linfáticos agrandados.
- Tiene antecedentes de alteraciones musculares hereditarias.
- Tiene antecedentes de dolor o debilidad muscular durante el tratamiento con estatinas (como rosuvastatina) o fibratos (como gemfibrozilo).
- Consume habitualmente cantidades importantes de alcohol.
- Se encuentra bajo tratamiento concomitante con fibratos u otras estatinas (como simvastatina).
- Es mayor de 70 años.
- Presenta algún factor predisponente para desarrollar insuficiencia renal secundaria a rhabdomiolisis (sufre convulsiones, va a someterse a intervenciones quirúrgicas, presenta algún problema electrolítico, metabólico u hormonal severo).
- Presenta falta de aire, tos no productiva, fatiga, pérdida de peso y fiebre.
- Presenta antecedentes de niveles altos de glucosa en sangre (diabetes mellitus).

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?

Sí, debe informarle si está embarazada o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle si está amamantando. ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante ya que la combinación de rosuvastatina con ezetimiba, puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o éstos pueden afectar la acción del producto. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como: ciclosporina, darolutamida, regorafenib, niacina, colchicina, inhibidores de la proteasa (como atazanavir/ritonavir), gemfibrozilo, fenofibrato, ácido fusídico, antiácidos que contengan hidróxidos de magnesio y aluminio, eritromicina, fluconazol, ketoconazol, anticoagulantes cumarínicos (como warfarina), anticonceptivos orales (etinil estradiol y norgestrel), colestiramina, ticagrelor.

¿Debo realizarme controles antes o durante el tratamiento con REOVEX EZ?

Si, además de los controles habituales, su médico le solicitará controles periódicos de laboratorio.

¿Qué dosis debo tomar de REOVEX EZ y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

La dosis inicial recomendada es 1 comprimido, una vez al día y, dependerá de la indicación de uso, de los niveles de LDL-colesterol y del riesgo cardiovascular individual.

¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de REOVEX EZ?

No, no es necesario modificar la dosis de REOVEX EZ si usted padece insuficiencia renal de leve a moderada. Si usted padece insuficiencia renal severa, el tratamiento con REOVEX EZ se encuentra contraindicado.

¿Si padezco problemas de hígado, es necesario modificar la dosis de REOVEX EZ?

No, no es necesario modificar la dosis de REOVEX EZ si usted padece insuficiencia hepática leve. Si usted padece insuficiencia hepática moderada a severa, no se recomienda el uso de REOVEX EZ.

¿En los pacientes de edad avanzada, es necesario modificar la dosis de REOVEX EZ?

Si, es posible que su médico le modifique la dosis.

¿Cómo debo tomar REOVEX EZ?

Los comprimidos deben ingerirse enteros, en una sola toma diaria, a la misma hora cada día.

REOVEX EZ puede tomarse antes o después de las comidas.

Debe llevar una dieta pobre en colesterol antes y durante el tratamiento con el producto. Asimismo, debe ingerir REOVEX EZ al menos 2 horas antes o 4 horas después de la toma de un secuestrante de ácidos biliares (como colestiramina).

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento de REOVEX EZ?

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de REOVEX EZ?

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. En caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis de REOVEX EZ mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada de REOVEX EZ, consulte inmediatamente a su médico.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 o del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

¿Cuáles son las reacciones adversas que puede ocasionarme el tratamiento con REOVEX EZ?

Como todos los medicamentos, REOVEX EZ puede causar reacciones adversas en algunos pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas con ezetimiba cuando se administra junto con una estatina, fueron: dolor de cabeza, aumento de las transaminasas hepáticas, mialgia (dolor muscular).

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas con rosuvastatina, fueron: diabetes mellitus, dolor de cabeza, mareo, constipación, náuseas, dolor abdominal, flatulencia, mialgia, astenia (cansancio generalizado).

Otras reacciones adversas observadas con menor frecuencia, fueron: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedema - hinchazón de la cara, ojos, labios o lengua, o dificultad para respirar), disminución del apetito, parestesia (sensación o conjunto de sensaciones anormales de cosquilleo, calor o frío que se experimentan en la piel), gastritis, prurito (picazón que se siente en una parte o en todo el cuerpo), exantema, urticaria (erupción en la piel), artralgia, dolor de cuello, dolor de espalda, debilidad muscular, dolor en las extremidades, edema periférico (hinchazón, debida a retención de líquidos).

Si usted presenta cualquier otra reacción adversa no mencionada aquí, consulte a su médico.

¿Cómo debo conservar REOVEX EZ?

Mantener a temperatura ambiente no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

No utilice REOVEX EZ después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada comprimido bicapa recubierto de Reovex EZ 10/10 contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 10 mg de rosuvastatina)	10,40 mg
Ezetimiba	10,00 mg

Excipientes: Cellactose 80 (lactosa monohidrato, polvo de celulosa), óxido de hierro pardo (CI 77491/77499), croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, povidona, dióxido de silicio coloidal, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa 15, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido bicapa recubierto de Reovex EZ 20/10 contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 20,00 mg de rosuvastatina)	20,80 mg
Ezetimiba	10,00 mg

Excipientes: Cellactose 80 (lactosa monohidrato + polvo de celulosa), óxido de hierro pardo (CI 77491/77499), croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, povidona, dióxido de silicio coloidal, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa 15, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido bicapa recubierto de Reovex EZ 40/10 contiene:

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Agustín Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 40,00 mg de rosuvastatina) 41,60 mg

Ezetimiba 10,00 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, polvo de celulosa, óxido férrico pardo (CI 77491/77499), croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa 15, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, talco, dióxido de titanio, óxido férrico rojo (CI 77941), c.s.p. 1 comprimido.

Contenido del envase

Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos bicapa recubiertos.

REOVEX EZ 10/10: Comprimidos bicapa redondos, recubiertos, de color rosa pálido, con inscripción "R EZ" en una cara y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

REOVEX EZ 20/10: Comprimidos bicapa redondos, recubiertos, de color violeta, con inscripción "R EZ" en una cara y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

REOVEX EZ 40/10: Comprimidos bicapa redondos, recubiertos, color rosa, con inscripción "R EZ" en una cara y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de REOVEX EZ en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto, 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.

Si lo desea, puede comunicarse con Baliarda S.A. vía email a farmacovigilancia@baliarda.com.ar o con nuestro centro de atención telefónica: 4122-5818

Certificado Nro. 59.332

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Este medicamento es libre de gluten.

Ultima revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Alejandro Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. REOVEX EZ 40/10 EX-2022-133441814- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.27 19:30:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.27 19:30:17 -03:00



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto

REOVEX EZ 10/10 – REOVEX EZ 20/10 – REOVEX EZ 40/10

ROSUVASTATINA 10/20/40 mg

EZETIMIBA 10 mg

Comprimidos bicapa recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta

FORMULA:

Cada comprimido bicapa recubierto de Reovex EZ 10/10 contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 10 mg de rosuvastatina)	10,40 mg
Ezetimiba	10,00 mg

Excipientes: Cellactose 80 (lactosa monohidrato + polvo de celulosa), óxido de hierro pardo (CI 77491/77499), croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, povidona, dióxido de silicio coloidal, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa 15, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido bicapa recubierto de Reovex EZ 20/10 contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 20,00 mg de rosuvastatina)	20,80 mg
Ezetimiba	10,00 mg

Excipientes: Cellactose 80 (lactosa monohidrato + polvo de celulosa), óxido de hierro pardo (CI 77491/77499), croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, povidona, dióxido de silicio coloidal, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa 15, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido bicapa recubierto de Reovex EZ 40/10 contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 40,00 mg de rosuvastatina)	41,60 mg
Ezetimiba	10,00 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, polvo de celulosa, óxido férrico pardo (CI 77491/77499), croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa 15, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, talco, dióxido de titanio, óxido férrico rojo (CI 77941), c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:

Hipolipemiente. Inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol, esteroides vegetales y de la síntesis endógena de colesterol. (Código ATC: C10BA06)

INDICACIONES:

REOVEX EZ está indicado en adultos:

- como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia primaria (no familiar) adecuadamente tratados con rosuvastatina y ezetimiba en monoterapia, a las mismas dosis que en la combinación a dosis fijas, para reducir los niveles de LDL-colesterol.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

- solo o como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota para reducir los niveles de LDL-colesterol.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

-Rosuvastatina:

Rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, enzima limitante de la velocidad y responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de esteroides, incluido el colesterol.

El colesterol y los triglicéridos circulan en la sangre formando parte de complejos lipoproteicos. En el hígado, los triglicéridos y el colesterol son incorporados a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) para luego ser liberados a plasma y ser distribuidos a los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se forman a partir de las VLDL y son metabolizadas en el hígado principalmente a través de los receptores de elevada afinidad por las LDL.

Rosuvastatina produce sus efectos modificadores de lípidos a través de dos mecanismos:

- Inhibición de la síntesis hepática de VLDL, lo cual reduce la cantidad total de partículas VLDL y LDL.
- Aumento del número de receptores de LDL en la superficie de las células hepáticas, lo cual mejora la captación y el catabolismo de las LDL.

En estudios realizados sobre pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota, hipercolesterolemia primaria (no familiar) y dislipidemia mixta, se ha demostrado que rosuvastatina reduce el colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B, colesterol no HDL y triglicéridos y produce un aumento variable dosis-dependiente del HDL-colesterol y de apolipoproteína A1. Rosuvastatina reduce el colesterol total, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, apolipoproteína B, colesterol no HDL y triglicéridos e incrementa el HDL-colesterol en pacientes con hipertrigliceridemia aislada.

-Ezetimiba:

Ezetimiba se ubica en el borde en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol. Esto provoca una disminución en la cantidad de colesterol intestinal que llega al hígado, lo que a su vez determina una reducción en las reservas de colesterol hepático y un incremento en la depuración de colesterol en la sangre. Este mecanismo distintivo es complementario al de los inhibidores de HMG-CoA reductasa.

En un estudio clínico de 2 semanas, realizado en 18 pacientes con hipercolesterolemia, ezetimiba inhibió la absorción de colesterol intestinal en un 54%, en comparación con placebo.

En estudios preclínicos, ezetimiba inhibió la absorción de ¹⁴C-colesterol sin demostrar efectos sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol, vitaminas A y D.

La administración de ezetimiba junto a una estatina, es eficaz para reducir el riesgo de episodios cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA).

FARMACOCINÉTICA

ALEJANDRO SARAFOGLIU

Apoderado

Leguendo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

-Rosuvastatina:

Absorción: la C_{max} se alcanza aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 20%.

Distribución: el volumen de distribución de rosuvastatina es de aproximadamente 134 litros. La unión a proteínas, principalmente a albúmina, es de un 90%.

Metabolismo: rosuvastatina no es extensamente metabolizada. Estudios *in vitro* realizados en hepatocitos humanos indicaron que rosuvastatina no es buen sustrato del metabolismo mediado por CYP450. Asimismo, es metabolizada por CYP2C9 y en menor medida por CYP2C19, 3A4 y 2D6.

Los principales metabolitos identificados son el N-desmetilado (50% menos activo que rosuvastatina) y el lactónico (inactivo). En general, más de un 90% de la actividad inhibitoria sobre HMG-CoA reductasa es atribuida a rosuvastatina.

Eliminación: aproximadamente un 90% se excreta inalterada en las heces, mientras que el resto se excreta a través de la orina. Aproximadamente un 5% se excreta inalterada en orina. La vida media de eliminación es de aproximadamente 19 horas y la misma no aumenta al incrementar la dosis. El clearance es aproximadamente 50 litros/horas.

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de rosuvastatina y es importante en la eliminación hepática de la misma.

-Ezetimiba:

Absorción: administrado por vía oral, se absorbe rápidamente y se conjuga extensamente para formar un glucurónido fenólico (ezetimiba-glucurónido) farmacológicamente activo. La C_{max} promedio de ezetimiba-glucurónido se alcanza en el lapso de 1 a 2 horas, y la de ezetimiba dentro de las 4 a 12 horas. La biodisponibilidad es variable debido a que el compuesto es prácticamente insoluble en los medios acuosos para inyección.

La administración concomitante con alimentos (sean o no ricos en grasas) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral, por lo tanto, puede administrarse con o sin ellos.

Distribución: ezetimiba y su metabolito ezetimiba-glucurónido se unen en un 99,7% y entre 88-92% a proteínas plasmáticas, respectivamente.

Metabolismo: ezetimiba se metaboliza principalmente en el intestino delgado y en el hígado a través de la conjugación con glucurónido (una reacción fase II) con la subsecuente excreción biliar. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción fase I). Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido son los compuestos mayoritarios derivados de la droga detectados en plasma. Constituyen aproximadamente un 10-20%, y un 80-90% del total de la droga en plasma, respectivamente. Tanto ezetimiba, como ezetimiba-glucurónido, se eliminan lentamente del plasma con una vida media de aproximadamente 22 horas, para ambos compuestos. El perfil de concentración plasmática en función del tiempo exhibe múltiples picos, sugiriendo recirculación enterohepática.

ALEJANDRO SARAFOGIU

Apoderado

Legislativo Siligardi
Co-Dirigente Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

Eliminación: luego de una dosis oral de ^{14}C -ezetimiba (20 mg), en humanos, el 93% de la radioactividad de ezetimiba total se detectó en plasma. Después de 48 horas no se registraron niveles detectables de radioactividad en plasma. Aproximadamente el 78% y el 11% de la radioactividad administrada se recuperaron en las heces y orina respectivamente, tras un período de recolección de 10 días.

Ezetimiba es el componente principal en las heces, mientras que ezetimiba-glucurónido es el componente principal en orina.

-Terapia de combinación rosuvastatina y ezetimiba: el uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina y 10 mg de ezetimiba produjo un incremento de 1,2 veces en el ABC de rosuvastatina en pacientes con hipercolesterolemia. No se puede descartar una interacción farmacodinámica entre rosuvastatina y ezetimiba en cuanto a la aparición de reacciones adversas.

Poblaciones especiales:

Etnia:

-Rosuvastatina:

Se ha observado un incremento de la exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes de origen asiático. En un estudio farmacocinético en individuos asiáticos se observó un incremento de 2 veces en el ABC y la C_{\max} , en comparación con el grupo caucásico control. Pacientes indo-asiáticos presentaron un aumento de 1,3 veces en el ABC y la C_{\max} .

Un estudio farmacocinético no demostró diferencias significativas entre pacientes caucásicos y de raza negra.

Insuficiencia renal:

-Rosuvastatina:

En un estudio clínico, no se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina ni de su metabolito N-desmetilado en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min) se ha observado un incremento de 3 veces en la C_{\max} de rosuvastatina y de 9 veces en la C_{\max} del metabolito N-desmetilado, en comparación con voluntarios sanos.

En pacientes que reciben hemodiálisis crónica se observó un incremento del 50% en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en el estado estacionario en comparación con sujetos sanos.

-Ezetimiba:

Luego de la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con insuficiencia renal severa, el ABC promedio de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con sujetos sanos.

En este estudio, otro paciente sometido a trasplante renal y tratado concomitantemente con otros medicamentos, incluyendo ciclosporina, presentó un aumento de la exposición a ezetimiba total de 12 veces.

Insuficiencia hepática:

-Rosuvastatina:

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13473



BALIARDA S.A.

En un estudio clínico, no se ha observado evidencia de un incremento de la exposición a rosuvastatina en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh ≤ 7). Sin embargo, dos pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh entre 8-9) presentaron un incremento de la exposición sistémica de casi 2 veces la de los pacientes con valores más bajos de Child Pugh. Asimismo, no hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh > 9).

-Ezetimiba:

Luego de la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba, el ABC promedio de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve, en comparación con sujetos sanos. En un estudio en pacientes con insuficiencia hepática moderada tratados con 10 mg de ezetimiba durante 14 días, el ABC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con sujetos sanos.

Debido a que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa no se recomienda el tratamiento con el producto.

Pacientes pediátricos:

-Rosuvastatina:

Dos estudios farmacocinéticos realizados con rosuvastatina en 214 pacientes pediátricos (entre 10-17 años o 6-17 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota demostraron que la exposición en estos pacientes es igual o inferior a la de pacientes adultos. La exposición a rosuvastatina fue predecible en relación a la dosis y el tiempo durante un período de 2 años.

-Ezetimiba:

La farmacocinética de ezetimiba resultó similar entre los niños ≥ 6 años y los adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 6 años.

Polimorfismos genéticos: la captación hepática de todos los inhibidores de HMG-CoA reductasa (incluyendo rosuvastatina), involucra al transportador OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismos genéticos OATP1B1 y/o BCRP existe un riesgo de exposición aumentada a rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asociaron con un mayor ABC de rosuvastatina en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC.

Pacientes de edad avanzada: en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total fueron aproximadamente el doble al de las observadas en pacientes adultos jóvenes.

La reducción de los niveles de LDL-colesterol, así como el perfil de seguridad son comparables en pacientes de edad avanzada y en los pacientes jóvenes tratados con ezetimiba.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Los pacientes deberán realizar una dieta baja en colesterol, antes y durante el tratamiento con el producto.

La dosis recomendada es de 1 comprimido, una vez al día y, dependerá de la indicación de uso, de los niveles LDL-colesterol y del riesgo cardiovascular individual.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

Los niveles de LDL-colesterol deben ser evaluados luego de 2 semanas de haber comenzado el tratamiento, y, en caso de ser necesario, se modificará la dosis.

La combinación a dosis fija de rosuvastatina y ezetimiba no se recomienda para el tratamiento inicial. El comienzo del mismo, así como el ajuste de la dosis solo se debe efectuar con los componentes por separado, y una vez establecidas las dosis adecuadas es posible cambiar a la combinación a dosis fija con la dosis equivalente de rosuvastatina (+ 10 mg de ezetimiba).

Asimismo, la combinación rosuvastatina + ezetimiba se debe administrar al menos 2 horas antes o 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares (como colestiramina), y al menos 2 horas antes de la administración del antiácido combinado de hidróxido de aluminio y magnesio.

Pacientes asiáticos: debido a la mayor exposición sistémica a rosuvastatina observada en estos pacientes, con respecto a pacientes caucásicos, el tratamiento combinado con rosuvastatina + ezetimiba debe comenzar con con 5 mg de rosuvastatina + 10 mg de ezetimiba, una vez al día.

Se debe considerar la relación riesgo/beneficio cuando se quieran administrar dosis superiores a 20 mg de rosuvastatina, una vez al día.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se recomienda el tratamiento con la combinación rosuvastatina + ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. En pacientes con insuficiencia hepática activa, su uso se encuentra contraindicado.

Insuficiencia renal: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Dado que, en pacientes con insuficiencia renal moderada, la dosis inicial recomendada de rosuvastatina es de 5 mg, una vez al día, la combinación rosuvastatina + ezetimiba no es adecuada para el tratamiento inicial. Se deben utilizar los componentes por separado para comenzar el tratamiento o para modificar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal severa, rosuvastatina se encuentra contraindicada.

Pacientes de edad avanzada: dado que en pacientes de edad avanzada (mayores de 70 años), la dosis inicial recomendada de rosuvastatina es de 5 mg, una vez al día, la combinación rosuvastatina + ezetimiba no es adecuada para el tratamiento inicial. Se deben utilizar los componentes por separado para comenzar el tratamiento o para modificar la dosis. Una vez establecida es posible cambiar a la combinación rosuvastatina + ezetimiba de la concentración adecuada.

Polimorfismos genéticos: en pacientes con polimorfismos genéticos se recomienda una dosis diaria menor, ya que pueden provocar una exposición aumentada a rosuvastatina.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía: dado que en pacientes con predisposición a la miopatía la dosis inicial recomendada es 5 mg, una vez al día, Reovex EZ no es adecuada para el tratamiento inicial, por lo tanto, se deben utilizar los componentes por separado. Reovex EZ 40/10 está contraindicado en estos pacientes.

Tratamientos concomitantes: rosuvastatina es sustrato de varias proteínas transportadoras (como OATP1B1, BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiolisis) se incrementa cuando se administra la combinación

ALEJANDRO SARAFÓGLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

rosuvastatina + ezetimiba con medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina (como ciclosporina, inhibidores de la proteasa), debido a la interacción con estas proteínas transportadoras.

Se deberá considerar un tratamiento alternativo y si fuera necesario, la interrupción temporal del mismo.

Asimismo, en situaciones donde no se pueda evitar la administración conjunta de estos medicamentos, se deberá evaluar la relación riesgo/beneficio del tratamiento, así como el ajuste de la dosis de rosuvastatina.

Se deberá considerar un tratamiento alternativo y si fuera necesario, la interrupción temporal del mismo.

Asimismo, en situaciones donde no se pueda evitar la administración conjunta de estos medicamentos, se deberá evaluar la relación riesgo/beneficio del tratamiento, así como el ajuste de la dosis de rosuvastatina.

-Darolutamida: en caso de administración conjunta con rosuvastatina, la dosis de este último no debe exceder de 5 mg, una vez al día. Por lo tanto, Reovex EZ no es adecuado para el tratamiento concomitante.

-Regorafenib: la dosis no debe exceder de 1 comprimido de Reovex EZ 10/10, una vez al día.

-Medicamentos antivirales: el uso concomitante de las combinaciones medicamentosas sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir, ledipasvir / sofosbuvir con Reovex EZ no está recomendado.

En pacientes bajo tratamiento con simeprevir, dasabuvir / ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, elbasvir / grazoprevir, sofosbuvir / velpatasvir, glecaprevir / pibrentasvir, atazanavir / ritonavir y lopinavir / ritonavir, la dosis inicial recomendada de rosuvastatina es de 5 mg, una vez al día. Por lo tanto, Reovex EZ no es adecuado para el tratamiento inicial. Se deben utilizar los componentes por separado para comenzar el tratamiento o para modificar la dosis. Una vez establecido el tratamiento con 10 mg de rosuvastatina y 10 mg de ezetimiba es posible cambiar a Reovex EZ 10/10. No debe excederse la dosis de 1 comprimido, vez al día.

No es necesario realizar un ajuste de dosis cuando se administra concomitante fosamprenavir / ritonavir o tipranavir / ritonavir con Reovex EZ.

Modo de administración:

Los comprimidos deben ser administrados por vía oral, en una sola toma diaria, a la misma hora cada día.

Deben ser ingeridos enteros con abundante agua, con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a rosuvastatina, a ezetimiba o a cualquiera de los componentes del producto. Pacientes con enfermedad hepática activa, o que presenten un aumento persistente de las transaminasas (3 veces por encima de los valores normales –LSN–), sin causa aparente. Insuficiencia renal severa. Pacientes con miopatía. Pacientes bajo tratamiento concomitante con ciclosporina. Embarazo. Lactancia. Mujeres en edad fértil que no se encuentren utilizando métodos anticonceptivos apropiados.

Reovex EZ 40/10 está contraindicado en pacientes con factores predisponentes a miopatía/rabdomiolisis. Tales factores, incluyen: insuficiencia renal moderada (Clcr < 60 ml/min), hipotiroidismo, antecedentes de trastornos musculares hereditarios, antecedentes de toxicidad muscular con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa o fibratos, abuso de alcohol, situaciones en las que puede producirse un aumento de la concentración plasmática de rosuvastatina, pacientes asiáticos. Uso concomitante de fibratos

ADVERTENCIAS:

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Alejandro Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

Efectos hepáticos: en estudios clínicos, en pacientes que recibieron la combinación estatinas (como rosuvastatina) y ezetimiba, se observaron elevaciones de las transaminasas (≥ 3 veces LSN).

Se recomienda realizar pruebas hepáticas antes y después de iniciado el tratamiento con rosuvastatina. Si se observan síntomas correspondientes con insuficiencia hepática severa, hiperbilirrubinemia o ictericia se debe interrumpir el tratamiento. Si se observa un aumento mayor a 3 veces el LSN en las transaminasas (ALT y AST) se debe reducir la dosis o suspender el tratamiento.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, se debe tratar la enfermedad de base antes de iniciar el tratamiento con la combinación rosuvastatina + ezetimiba.

Efectos renales: se ha observado proteinuria y hematuria, principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con altas dosis de rosuvastatina (40 mg). A pesar que estos hallazgos fueron generalmente transitorios y no se relacionaron con un deterioro de la función renal o enfermedad renal aguda, se debe considerar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de los pacientes tratados con Reovex EZ 40/10 y realizar una disminución de la dosis en pacientes que presenten proteinuria y/o hematuria idiopática persistentes.

Efectos sobre el músculo esquelético: en pacientes tratados con rosuvastatina se han observado mialgia, miopatía y raramente rabdomiolisis con todas las dosis, en especial con dosis superiores a 20 mg. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la tasa de rabdomiolisis asociada a rosuvastatina es mayor con la dosis de 40 mg.

En estudios de postcomercialización se han reportado casos de miopatía y rabdomiolisis en pacientes tratados con ezetimiba. Sin embargo, se han reportado raros casos de rabdomiolisis con la adición de ezetimiba a otros fármacos que aumentan el riesgo de rabdomiolisis. Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por el nivel de la creatinfosfoquinasa, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ezetimiba, cualquier estatina u otro medicamento que el paciente se encuentre tomando concomitantemente y que se asocie con un incremento del riesgo de rabdomiolisis. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad a la presión o debilidad muscular, en especial si se acompaña de malestar o fiebre.

Elevaciones de la creatinfosfoquinasa (CPK): los niveles de la enzima CPK no se deben medir luego de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CPK son elevados (> 5 veces el LSN), luego de 5-7 días se debe realizar nuevamente la prueba para confirmar los resultados. No se debe iniciar el tratamiento si la prueba confirma los valores iniciales de CPK > 5 veces el LSN.

Reacciones adversas cutáneas graves: se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con el uso de rosuvastatina, incluido síndrome de Stevens Johnson y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se deben monitorear estrechamente. Si aparecen signos

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

y síntomas sugerentes de esta reacción, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con el producto y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave (como síndrome de Stevens Johnson o DRESS) con el uso de rosuvastatina, el tratamiento no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

PRECAUCIONES:

Generales:

-Antes de comenzar el tratamiento: el producto se debe prescribir con precaución en pacientes con factores de riesgo a miopatía o rabdomiolisis. Estos factores incluyen: insuficiencia renal, hipotiroidismo, antecedentes de alteraciones musculares hereditarias, antecedentes de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato, abuso de alcohol, mayores de 70 años, situaciones en las que pueda producirse un incremento de los niveles plasmáticos, tratamiento concomitante con fibratos.

En estos pacientes se debe considerar la relación riesgo/beneficio del tratamiento. Asimismo, se recomienda realizar un seguimiento del paciente. Si los valores iniciales de CPK son superiores a 5 veces el LSN, no se debe iniciar el mismo.

-Durante el tratamiento: se debe solicitar a los pacientes que comuniquen de inmediato cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en especial si se encuentran relacionados a malestar o fiebre. En estos pacientes se deben medir los niveles de CPK y en caso que sean superiores a 5 veces el LSN, o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar a diario (incluso cuando los niveles de $CPK < 5$ el LSN), se debe interrumpir el tratamiento.

Durante o luego del tratamiento con estatinas (como rosuvastatina), se han reportado casos muy raros de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) la cual se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y niveles elevados de CPK sérica que persisten luego de la interrupción del tratamiento con estatinas. En estudios clínicos en pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante, no hubo evidencia de un incremento en los efectos musculoesqueléticos. Sin embargo, se ha observado un incremento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibríco (como gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azoles, inhibidores de la proteasa, antibióticos macrólidos). Asimismo, gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, por lo tanto, no se recomienda esta combinación. Se debe evaluar cuidadosamente el beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de la combinación rosuvastatina + ezetimiba con fibratos, frente al riesgo de esta combinación. La dosis de 40 mg de rosuvastatina está contraindicada con el uso concomitante de fibratos.

No se debe emplear la combinación rosuvastatina + ezetimiba en pacientes con trastornos agudos, severos, sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis (como sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos severos, convulsiones no controladas).

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

Enfermedad pulmonar intersticial: se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con estatinas a largo plazo. Los principales signos incluyen: disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso, fiebre). Se debe interrumpir el tratamiento con estatinas si se sospecha que el paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial.

Diabetes mellitus: se ha observado que las estatinas elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes con factores de riesgo de desarrollar diabetes se puede producir un nivel de hiperglucemia para el cual es necesario un cuidado convencional de la diabetes. Sin embargo, este riesgo se encuentra compensado con la reducción del riesgo vascular producido por estatinas, por lo tanto, no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con las mismas. Los pacientes con riesgo deben ser controlados y, se les debe indicar ejercicio regular, control del peso y alimentación saludable.

En un estudio, la frecuencia de diabetes mellitus fue de un 2,8% en pacientes tratados con rosuvastatina vs un 2,3% en el grupo placebo, principalmente en pacientes con un nivel de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/litro.

Efectos sobre la capacidad de conducir automóviles y utilizar maquinarias peligrosas: no se han realizado estudios para determinar el efecto de rosuvastatina y/o ezetimiba sobre la capacidad de conducir automóviles o utilizar maquinarias peligrosas. Sin embargo, se debe considerar la posibilidad de padecer mareo durante el tratamiento con ambos activos.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática y/o ingesta de alcohol: el producto se debe utilizar con precaución en pacientes que ingieran cantidades importantes de alcohol y/o presenten antecedentes de enfermedad hepática de leve a moderada.

Pacientes pediátricos: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la combinación a dosis fija de rosuvastatina + ezetimiba en menores de 18 años. Por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.

Embarazo: la combinación rosuvastatina + ezetimiba se encuentra contraindicada durante el embarazo.

-Rosuvastatina: debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis de 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 proporcionaron una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva. Si la paciente queda embarazada mientras se encuentra en tratamiento con rosuvastatina, se debe discontinuar el mismo inmediatamente.

-Ezetimiba: no hay estudios adecuados y bien controlados que demuestren la seguridad del uso de ezetimiba en embarazadas. Los estudios con ezetimiba monoterapia en animales no han demostrado efectos lesivos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento o el desarrollo postnatal.

Lactancia: la combinación rosuvastatina + ezetimiba se encuentra contraindicada durante la lactancia.

-Rosuvastatina: se excreta en la leche de ratas, pero se desconoce si se excreta en la leche humana.

-Ezetimiba: estudios en ratas han demostrado que ezetimiba se excreta en la leche materna. Asimismo, se desconoce si ezetimiba se elimina en la leche humana.

ALEJANDRO SARAFOGLI

Apoderado

Alejandro Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

Mujeres en edad fértil: las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas.

Interacciones medicamentosas:

Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina se produjeron incrementos de 7 veces en el ABC de rosuvastatina, en comparación con voluntarios sanos. Asimismo, no se observaron cambios significativos en la concentración de ciclosporina. Por lo tanto, el tratamiento con la combinación rosuvastatina + ezetimiba se encuentra contraindicada en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina.

Darolutamida: la administración concomitante de rosuvastatina con darolutamida quintuplicó la C_{max} y el ABC de rosuvastatina, aumentando así el riesgo de miopatía y rabdomiólisis (véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Regorafenib: la administración concomitante de rosuvastatina con regorafenib aumentó la C_{max} y el ABC de rosuvastatina, aumentando así el riesgo de miopatía (véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Niacina: con el uso concomitante de niacina y rosuvastatina se presentaron casos de miopatía y rabdomiólisis. Si, luego de evaluar la relación beneficio riesgo, se decide el uso concomitante, se recomienda controlar si el paciente presenta signos y síntomas de miopatía, en especial al inicio del tratamiento y al realizar un ajuste de dosis.

Colchicina: con el uso concomitante de colchicina y rosuvastatina se presentaron casos de miopatía y rabdomiólisis. Si, luego de evaluar el beneficio riesgo, se decide el uso concomitante, se recomienda controlar si el paciente presenta signos y síntomas de miopatía, en especial al inicio del tratamiento y al realizar un ajuste de dosis.

Inhibidores de la proteasa: el uso concomitante del producto con inhibidores de la proteasa puede incrementar la exposición a rosuvastatina.

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y dos inhibidores de la proteasa (300 mg atazanavir / 100 mg ritonavir) en sujetos sanos, se asoció con incrementos de aproximadamente 3 y 7 veces en el ABC y en la C_{max} , respectivamente. Se puede considerar la administración concomitante del producto y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a rosuvastatina.

El inicio del tratamiento, así como el ajuste de la dosis solo se debe realizar con los componentes por separado y tras determinar las dosis adecuadas se puede realizar el cambio a la combinación a dosis fija de la dosis adecuada.

Inhibidores de proteínas transportadoras: rosuvastatina es sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática (OATP1B1) y el transportador de eflujo (BCRP). La administración concomitante de la combinación rosuvastatina + ezetimiba con inhibidores de estas proteínas puede provocar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

Ácido fusídico: el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, se puede ver aumentado por la administración conjunta de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción se desconoce. Asimismo, se han reportado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibieron esta combinación.

En caso de ser necesario el tratamiento con ácido fusídico sistémico, se debe interrumpir el tratamiento con el producto durante la duración del mismo.

Se recomienda a los pacientes que notifiquen al médico si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con estatinas puede reintroducirse 7 días después de la última dosis de ácido fusídico.

En casos donde se debe utilizar ácido fusídico sistémico (tratamiento de infecciones graves), se debe considerar la administración concomitante solo en los casos donde el beneficio supere el riesgo y debe realizarse una estrecha supervisión médica.

Gemfibrozilo: la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el ABC de rosuvastatina.

La administración concomitante con gemfibrozilo incrementó 1,7 veces las concentraciones totales de ezetimiba.

Fenofibrato: la administración concomitante con fenofibrato incrementó 1,5 veces las concentraciones de ezetimiba. Asimismo, fenofibrato y otros fibratos aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos.

En pacientes que reciben fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben conocer el riesgo de enfermedad de la vesícula biliar y colelitiasis, ya que los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis. Si se sospecha de colelitiasis en un paciente que recibe ambos medicamentos, se deben realizar exploraciones de la vesícula biliar y se debe interrumpir el tratamiento.

No se ha estudiado la coadministración de ezetimiba con otros fibratos.

Antiácidos: la administración concomitante de rosuvastatina con antiácidos que contienen hidróxido de magnesio y aluminio produce una disminución de aproximadamente 50% en los niveles plasmáticos de rosuvastatina. Se recomienda un lapso de 2 horas entre la administración de dichos fármacos y rosuvastatina. No se ha establecido la relevancia clínica de esta interacción (véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

La administración concomitante de antiácidos redujo la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. La reducción de la tasa de absorción es considerada clínicamente relevante.

Eritromicina: el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina redujo en un 20% y 30% el ABC y la C_{max} de rosuvastatina, respectivamente. Dicha interacción puede ser causada por un incremento de la motilidad intestinal provocada por eritromicina.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leopoldo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

Citocromo P450: estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron que rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas y no se metaboliza por CYP450. No se han reportado interacciones clínicamente significativas con la administración concomitante de rosuvastatina y fluconazol o ketoconazol.

Ezetimiba no es un inductor del CYP450. No se han reportado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre ezetimiba y fármacos metabolizados por CYP1A2, 2D6, 2C8, 2C9, 3A4 o por N-Acetiltransferasa.

Anticoagulantes cumarínicos: la administración concomitante de inhibidores de la HMG-Coa reductasa (como rosuvastatina) con warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos puede ocasionar incrementos importantes del RIN. Asimismo, la interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden producir una disminución del RIN. Por lo tanto, se deben monitorear dichos valores.

En un estudio clínico realizado en 12 hombres adultos sanos, la administración concomitante con ezetimiba (10 mg/día) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina. Sin embargo, se han reportado reacciones postcomercialización del incremento del RIN en pacientes que tomaron ezetimiba con warfarina o fluindiona.

Si es necesario adicionar el producto a un tratamiento preexistente con warfarina, fluindiona u otro anticoagulante cumarínico, el RIN debe ser monitoreado.

Anticonceptivos orales/Terapia de reemplazo hormonal (TRH): la administración concomitante de rosuvastatina y anticonceptivos orales como etinilestradiol y norgestrel, ocasiona un aumento en el ABC de estas hormonas de aproximadamente 26% y 34%, respectivamente. Estos valores se deben considerar al momento de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos de pacientes bajo tratamiento concomitante con rosuvastatina y TRH, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, en estudios clínicos, esta combinación fue bien tolerada por las mujeres participantes del mismo.

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

Colestiramina: la administración concomitante con colestiramina redujo el ABC de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba-glucurónido) en aproximadamente 55%. Como consecuencia de esta interacción, es posible que disminuya el incremento en la reducción del colesterol LDL que se produce con la adición de ezetimiba a colestiramina.

Ticagrelor: la administración concomitante con rosuvastatina podría afectar la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación. Se observó una disminución de la función renal, aumento de los niveles de CPK y rabdomiolisis.

Estatinas: no se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas al administrar concomitantemente ezetimiba con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, rosuvastatina.

Otros medicamentos: no se han reportado interacciones significativas con la administración de rosuvastatina y digoxina.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siliardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

En estudios de interacción clínica, ezetimiba no afectó la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipizida, tolbutamida o midazolam. Asimismo, cimetidina no afectó la biodisponibilidad de ezetimiba al administrar ambas drogas de forma conjunta.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina por lo general fueron leves y transitorias. En estudios clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas.

Las reacciones adversas observadas con ezetimiba fueron leves y transitorias. La incidencia global de reacciones adversas fue similar entre ezetimiba y placebo, al igual que los casos de discontinuación del tratamiento.

Las reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con ezetimiba junto con una estatina, fueron:

Neurológicas: Frecuentes: cefalea. *Poco frecuentes:* parestesia.

Gastrointestinales: Poco frecuentes: sequedad bucal, gastritis.

Hepatobiliares: Frecuentes: aumento de las transaminasas hepáticas.

Dermatológicas: Poco frecuentes: prurito, exantema, urticaria.

Musculoesqueléticas: Frecuentes: mialgia. *Poco frecuentes:* dolor de espalda, debilidad muscular, dolor en las extremidades.

Otras: Poco frecuentes: astenia, edema periférico.

Las reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con rosuvastatina (en estudios clínicos y de postcomercialización), fueron:

Hematológicas: Raras: trombocitopenia.

Inmunológicas: Raras: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedema).

Endócrinas: Frecuentes: diabetes mellitus.

Psiquiátricas: Frecuencia desconocida: depresión.

Neurológicas: Frecuentes: cefalea, mareo. *Muy raras:* polineuropatía, pérdida de memoria. *Frecuencia desconocida:* neuropatía periférica, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas).

Respiratorias: Frecuencia desconocida: tos, disnea.

Gastrointestinales: Frecuentes: constipación, náuseas, dolor abdominal. *Poco frecuentes:* gastritis. *Raras:* pancreatitis. *Frecuencia desconocida:* diarrea.

Hepatobiliares: Raras: aumento de las transaminasas hepáticas. *Muy raras:* ictericia, hepatitis.

Dermatológicas: Poco frecuentes: prurito, exantema, urticaria. *Frecuencia desconocida:* síndrome de Stevens-Johnson, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Musculoesqueléticas: Frecuentes: mialgia. *Raras:* miopatía (incluida miositis), rabdomiolisis, síndrome pseudo lúpico, rotura muscular. *Muy raras:* artralgia. *Frecuencia desconocida:* miopatía necrotizante inmunomediada, alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura.

Renales: Muy raras: hematuria.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Legnardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

Reproductivas: Muy raras: ginecomastia.

Otras: Frecuentes: astenia. Frecuencia desconocida: edema.

Las reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con ezetimiba (en estudios de monoterapia y de postcomercialización), fueron:

Hematológicas: Frecuencia desconocida: trombocitopenia.

Inmunológicas: Frecuencia desconocida: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxis y angioedema).

Metabólicas: Poco frecuentes: disminución del apetito.

Psiquiátricas: Frecuencia desconocida: depresión.

Neurológicas: Frecuencia desconocida: mareo, parestesia.

Vasculares: Poco frecuentes: sofocos, hipertensión.

Respiratorias: Poco frecuentes: tos. Frecuencia desconocida: disnea.

Gastrointestinales: Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, flatulencia. Poco frecuentes: dispepsia, reflujo gastroesofágico, náuseas, gastritis. Frecuencia desconocida: pancreatitis, constipación.

Hepatobiliares: Poco frecuentes: aumento de las transaminasas hepáticas, CPK en sangre elevada, gamma-glutamyltransferasa elevada, análisis de función hepática anormal. Frecuencia desconocida: hepatitis, colelitiasis, colecistitis.

Dermatológicas: Frecuencia desconocida: eritema multiforme.

Musculoesqueléticas: Poco frecuentes: artralgia, espasmos musculares, dolor en el cuello. Frecuencia desconocida: mialgia, miopatía/rabdomiolisis.

Otras: Frecuentes: fatiga. Poco frecuentes: dolor en el pecho, dolor. Frecuencia desconocida: astenia.

Alteraciones en los valores de laboratorio:

En estudios clínicos controlados con monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente significativas de transaminasas séricas (AST y/o ALT ≥ 3 el LSN) fue similar con ezetimiba (0,5%) y placebo (0,3%). En estudios clínicos de coadministración, la incidencia en pacientes tratados con ezetimiba junto con una estatina fue de un 1,3% y de un 0,4% en pacientes tratados con una sola estatina. Estos incrementos fueron generalmente asintomáticos, no se asociaron a colestasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACION:

No se conoce un tratamiento específico para la sobredosis con rosuvastatina y ezetimiba en monoterapia.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

No hay datos de sobredosis con rosuvastatina. Asimismo, se han comunicado pocos casos de sobredosis con ezetimiba, pero la mayoría no se han asociado con reacciones adversas. Las reacciones adversas comunicadas no han sido de gravedad.

En estudios clínicos, la administración de ezetimiba a 15 sujetos sanos con dosis de 50 mg/día, durante 14 días, o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante 56 días, fue bien tolerada. En animales no se ha observado toxicidad tras dosis únicas por vía oral de 5000 mg/kg/día de ezetimiba en ratas y ratones, y dosis de 3000 mg/kg en perros.

En caso de sobredosis el paciente deberá ser tratado en forma sintomática y deberán instituirse medidas de soporte. Asimismo, se debe monitorear la función hepática y los niveles de CPK. No se sugiere utilizar hemodiálisis para facilitar el clearance de rosuvastatina debido a su bajo rendimiento.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos bicapa recubiertos.

REOVEX EZ 10/10: Comprimidos bicapa redondos, recubiertos, color rosa pálido, con inscripción "R EZ" en una cara y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

REOVEX EZ 20/10: Comprimidos bicapa redondos, recubiertos, color violeta, con inscripción "R EZ" en una cara y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

REOVEX EZ 40/10: Comprimidos bicapa redondos, recubiertos, color rosa, con inscripción "R EZ" en una cara y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener a temperatura ambiente no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 59.332

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Este medicamento es libre de gluten.

Ultima revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. REOVEX EZ 40/10 EX-2022-133441814- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.27 19:29:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.27 19:29:58 -03:00



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Primario

REOVEX EZ 40/10
ROSUVASTATINA 40 mg
EZETIMIBA 10 mg



BALIARDA

Lote Nro.:

Vto:

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone

M.Nº 12627

Co Director Técnico
Baliarda S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO PRIMARIO PROD. REOVEX EZ 40-10 EX-2022-133441814- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.27 19:29:46 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.27 19:29:46 -03:00



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario

REOVEX EZ 40/10

ROSUVASTATINA 40 mg

EZETIMIBA 10 mg

Comprimidos bicapa recubiertos

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos bicapa recubiertos

FÓRMULA

Cada comprimido bicapa recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 40 mg de rosuvastatina)	41,60 mg
Ezetimiba	10,00 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, polvo de celulosa, óxido de férrico pardo (CI 77491/77499), croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa 15, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, talco, dióxido de titanio óxido férrico rojo (CI 77941), c.s.p. 1 comprimido.

POSOLOGÍA

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: mantener a temperatura ambiente no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:59.332

Lote Nro.:

Vto:

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para el envase conteniendo: 30 y 60 comprimidos bicapa recubiertos.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO SECUNDARIO PROD. REOVEX EZ 40-10 EX-2022-133441814- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.27 19:29:33 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.27 19:29:34 -03:00