

Rovartal EZ

Rosuvastatina / Ezetimiba

Vía oral

Cápsulas

Fórmulas

Rovartal EZ 5 Cápsulas: Cada cápsula contiene Rosuvastatina 5,00 mg (como Rosuvastatina cálcica 5,21 mg); Ezetimiba 10,00 mg. Excipientes: Lactosa hidratada 59,0 mg; Croscarmelosa sódica 19,0 mg; Colorante amarillo de quinolina laca luminica (CI N° 47005:1) 0,050 mg; Lauril sulfato de sodio 1,30 mg; Povidona 2,00 mg; Celulosa microcristalina 135,14 mg; Estearato de magnesio 1,50 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,60 mg; Almidón pregelatinizado 6,00 mg; Óxido de hierro rojo (CI N° 77491) 0,20 mg; Colorante riboflavina (CI N° 50900) 0,4217 mg; Dióxido de titanio 2,2984 mg; Gelatina 93,2799 mg.

Rovartal EZ Cápsulas: Cada cápsula contiene Rosuvastatina 10,00 mg (como Rosuvastatina cálcica 10,42 mg); Ezetimiba 10,00 mg. Excipientes: Lactosa hidratada 59,0 mg; Croscarmelosa sódica 19,0 mg; Colorante amarillo de quinolina laca luminica (CI N° 47005:1) 0,050 mg; Lauril sulfato de sodio 1,30 mg; Povidona 2 mg; Celulosa microcristalina 130,13 mg; Estearato de magnesio 1,50 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,60 mg; Almidón pregelatinizado 6,00 mg; Colorante riboflavina (CI N° 50900) 0,4217 mg; Dióxido de titanio 1,7164 mg; Gelatina 93,7581 mg; Óxido de hierro rojo (CI N° 77491) 0,0204 mg; Óxido de hierro amarillo (CI N° 77492) 0,0833 mg.

Rovartal EZ 20 Cápsulas: Cada cápsula contiene Rosuvastatina 20,00 mg (como Rosuvastatina cálcica 20,84 mg); Ezetimiba 10,00 mg. Excipientes: Lactosa hidratada 59,0 mg; Croscarmelosa sódica 19,0 mg; Colorante amarillo de quinolina laca luminica (CI N° 47005:1) 0,050 mg; Lauril sulfato de sodio 1,30 mg; Povidona 2,00 mg; Celulosa microcristalina 119,51 mg; Estearato de magnesio 1,50 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,60 mg; Almidón pregelatinizado 6,00 mg; Óxido de hierro pardo 0,20 mg; Colorante riboflavina (CI N° 50900) 0,4217 mg; Dióxido de titanio 1,6397 mg; Gelatina 92,8326 mg; Óxido de hierro rojo (CI N° 77491) 0,4063 mg; Óxido de hierro amarillo (CI N° 77492) 0,5469 mg; Óxido de hierro negro (CI N° 77499) 0,1529 mg.

Acción terapéutica

Hipolipemiante.
Código ATC: C10BA06

Indicaciones

Hipercolesterolemia primaria:

Rovartal EZ está indicado como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con Rosuvastatina y Ezetimiba administrados en forma concomitante, en la misma dosis que en la combinación a dosis fija, pero como medicamentos separados, como adyuvante de la dieta, en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria.

Prevención de eventos cardiovasculares:

Rovartal EZ está indicado como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con Rosuvastatina y Ezetimiba administrados de forma concomitante, en la misma dosis que en la combinación a dosis fija, pero como medicamentos separados, para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria y antecedentes de síndrome coronario agudo.

Acción farmacológica

La Rosuvastatina es un hipolipemiante perteneciente al grupo de las estatinas o inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Es un inhibidor competitivo y selectivo de esta enzima que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato. Esta conversión es un paso temprano y limitante de la biosíntesis de colesterol. La Rosuvastatina aumenta la cantidad de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la captación y el catabolismo de las LDL e inhibiendo la síntesis hepática de VLDL, reduciendo la cantidad total de ambas partículas. Debido a estos efectos, la Rosuvastatina disminuye las concentraciones plasmáticas de colesterol-LDL, colesterol total, triglicéridos y apolipoproteína B y aumenta el colesterol-HDL y la apolipoproteína A-I. Además disminuye el colesterol no-HDL, el colesterol-VLDL y los triglicéridos-VLDL y disminuye las relaciones C-LDL/C-HDL, colesterol total/C-HDL, colesterol no-HDL/C-HDL y ApoB/ApoA-I.

Ezetimiba disminuye el colesterol sanguíneo por inhibición de la absorción del colesterol en las vellosidades intestinales donde aparentemente se localiza. Esta inhibición ocasiona una disminución de aporte de colesterol intestinal al hígado con

la consiguiente disminución de los depósitos de colesterol hepáticos y el aumento de la depuración del colesterol de la sangre. Este mecanismo de acción es diferente y complementario del de las estatinas. En los pacientes con hipercolesterolemia, Ezetimiba disminuye el colesterol total, el colesterol-LDL, las apolipoproteínas B y los triglicéridos y aumenta el colesterol-HDL. Ezetimiba no modifica la absorción de los triglicéridos, los ácidos grasos, los ácidos biliares, la progesterona, el etilestradiol, o las vitaminas liposolubles A y D.

Farmacocinética:

Rosuvastatina: Luego de la administración oral de Rosuvastatina, la concentración plasmática máxima se observa aproximadamente a las 5 horas, siendo su biodisponibilidad absoluta de alrededor del 20%. La Rosuvastatina circula unida a las proteínas plasmáticas en un 90%. La vida media de eliminación plasmática es de alrededor de 19 horas. Presenta un metabolismo hepático limitado (alrededor del 10%), siendo un sustrato pobre del citocromo P450, principalmente de la isoenzima CYP2C9 y en menor proporción de las 2C19, 3A4 y 2D6. Los derivados principales son los metabolitos lactona (inactivo) y N-desmetil (actividad 50%). La Rosuvastatina sin modificar es responsable de más del 90% de la actividad farmacológica. Se elimina sin cambios principalmente en las heces (90%) y sólo un 5% en la orina. No se ha observado alteración de la eliminación de Rosuvastatina y su metabolito N-desmetil en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En individuos con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30ml/minuto), la concentración plasmática de Rosuvastatina es tres veces mayor y la del metabolito N-desmetil nueve veces mayor que en los sujetos normales. Se ha informado que en los pacientes en hemodiálisis las concentraciones plasmáticas en el estado estable es un 50% mayor que en los sujetos normales. Existen antecedentes de mayor exposición sistémica a la Rosuvastatina en pacientes con insuficiencia hepática con puntaje Child-Pugh de 8 y 9.

Ezetimiba: Administrado por vía oral, Ezetimiba se absorbe y es ampliamente conjugada a un glucurónido fenólico, farmacológicamente activo, que alcanza la concentración plasmática máxima (T_{max}) entre 1 y 2 horas después. Los alimentos no alteran la absorción. Tanto Ezetimiba como Ezetimiba-glucurónido presentan una elevada unión a las proteínas del plasma (>90%). El metabolismo oxidativo de Ezetimiba es mínimo. Ezetimiba es principalmente metabolizado mediante conjugación con ácido glucurónico en el intestino y en el hígado, con posterior eliminación biliar y renal. Los principales compuestos detectados en el plasma son Ezetimiba (10 a 20%) y Ezetimiba-glucurónido (80 a 90%), ambos son eliminados del plasma lentamente con una vida media de alrededor de 22 horas. El trazado de la curva de concentración tiempo indicaría circulación enterohepática. Aproximadamente el 80% de la dosis se recupera en las heces (principalmente como Ezetimiba) y el 10% en la orina (principalmente como Ezetimiba-glucurónido). En los ancianos se han informado concentraciones plasmáticas 2 veces mayores que en los individuos jóvenes. En niños y adolescentes de 10 a 18 años la farmacocinética fue similar que en los adultos. No se cuenta con datos en niños menores de 10 años. Las mujeres presentan concentraciones plasmáticas ligeramente superiores (>20%) que los varones. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa presentan un aumento de la AUC de 3 a 6 veces. Por tal motivo, **Rovartal EZ** no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa. Los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina ≤30 ml/minuto) presentan un aumento de la AUC de alrededor de 1,5 veces.

Posología y forma de administración

Adultos: Los pacientes deben cumplir un régimen dietético para disminuir el colesterol antes de comenzar el tratamiento con **Rovartal EZ** y continuarlo mientras dure el tratamiento.

Rovartal EZ no es adecuado para el tratamiento inicial. El comienzo del tratamiento o los ajustes de dosis, en caso necesario, solo se deben efectuar con las monodrogas, y una vez establecidas las dosis adecuadas, se podrá cambiar a la combinación de la dosis fija adecuada.

Las dosis de **Rovartal EZ** deben adaptarse a cada paciente en particular de acuerdo con los niveles séricos basales de colesterol, el objetivo del tratamiento y la respuesta obtenida.

Rovartal EZ se toma una vez al día por la noche, con las comidas o lejos de ellas. La cápsula de **Rovartal EZ** se debe ingerir entera, con un vaso de agua.

Pacientes de edad avanzada: En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis inicial con **Rovartal EZ 5**.

Pacientes con insuficiencia renal: Debido a que la Rosuvastatina presenta una eliminación renal escasa, no es necesario ajustar la dosis de **Rovartal EZ** en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada, es de **Rovartal EZ 5**.

Rovartal EZ está contraindicado en la insuficiencia renal severa.

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje Child-Pugh 5 a 6). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntaje Child-Pugh 7 a 9) o grave (puntaje Child-Pugh >9), no se recomienda administrar **Rovartal EZ**. **Rovartal EZ** está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Pacientes de origen asiático: Se deberá considerar una dosis inicial con **Rovartal EZ 5** una vez al día, ya que existe un aumento en la exposición sistémica a Rosuvastatina en esta población. No se deberán exceder los 40 mg de Rosuvastatina.

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 SLC01B1 (OATP1B1) y/o ABCG2 (BCRP),

existe un riesgo de exposición aumentada a Rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLC01B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA, se asocian con una mayor exposición (AUC) a Rosuvastatina en comparación con los genotipos SLC01B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Este genotipo específico no está establecido en la práctica clínica, pero se recomienda una dosis diaria menor de **Rovartal EZ** en los pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismos.

Pacientes con predisposición a la miopatía: En pacientes con factores predisponentes a la miopatía, se recomienda una dosis de inicio con **Rovartal EZ 5**. Está contraindicada una dosis de 40 mg de Rosuvastatina en estos pacientes.

Terapia concomitante: Rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ejemplo, OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rhabdomiolisis), es mayor cuando **Rovartal EZ** se administra en forma concomitante con algunos medicamentos que incrementen la concentración plasmática de Rosuvastatina, debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ejemplo: Ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, incluidas combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir).

Administración conjunta con medicamentos secuestradores de ácidos biliares: **Rovartal EZ** debe administrarse más de 2 horas antes o más de 4 horas después de la administración de un medicamento secuestrador de ácidos biliares (por ejemplo: Colestiramina).

Pacientes pediátricos: No se ha establecido la eficacia y seguridad de Rosuvastatina y Ezetimiba en niños menores de 18 años.

Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad reconocida a Rosuvastatina, Ezetimiba, a cualquiera de los componentes de este medicamento o a otras estatinas. No administrar a pacientes con enfermedad hepática activa, incluyendo la elevación persistente de las enzimas hepáticas de origen desconocido o cualquier aumento que exceda 3 veces el límite superior normal. Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/minuto). Miopatía. Tratamiento concomitante con ciclosporina.

Embarazo: **Rovartal EZ** está contraindicado durante el embarazo. La administración de **Rovartal EZ** a mujeres en edad fértil se realizará sólo cuando sea altamente improbable el embarazo y luego de informar debidamente sobre los riesgos potenciales para el feto. Si la paciente quedara embarazada, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato.

Lactancia: **Rovartal EZ** está contraindicado durante la lactancia. Como una pequeña cantidad de las estatinas se excreta en la leche y es posible la aparición de reacciones adversas en el lactante, las mujeres bajo tratamiento con **Rovartal EZ** no deben amamantar a sus niños.

Precauciones y advertencias

Miopatía: La Rosuvastatina y otras estatinas pueden causar mialgia sin complicaciones o miopatía. Con dosis elevadas de Rosuvastatina (80 mg/día), se han informado raros casos de rhabdomiolisis, que estuvieron ocasionalmente relacionados con alteración de la función renal. Todos los casos mejoran con la suspensión del tratamiento.

La determinación de creatinfosfoquinasa (CPK) sérica brinda información sobre la presencia de miopatía. Sin embargo, la determinación no debe efectuarse luego de la realización de ejercicios violentos o en presencia de otras posibles causas de elevación que puedan confundir la interpretación de los resultados. Ante un aumento significativo (mayor de 5 veces el límite superior normal), debe confirmarse el hallazgo con una nueva determinación dentro de los 5 a 7 días. Si se confirma el resultado, no se debe reiniciar el tratamiento.

Rovartal EZ debe administrarse con precaución a pacientes que presenten factores predisponentes para la rhabdomiolisis como: Alteración de la función renal, hipotiroidismo, antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios, antecedentes de toxicidad muscular con otras estatinas o fibratos, alcoholismo, edad mayor de 70 años.

Se debe informar a los pacientes que inicien el tratamiento o a los que se les aumente la dosis de **Rovartal EZ** sobre el riesgo de miopatía y sobre la conveniencia de comunicar al médico cualquier dolor, aumento de la sensibilidad, calambre o debilidad muscular sin causa aparente, particularmente si se asocia con malestar o fiebre. **Rovartal EZ** debe ser discontinuado inmediatamente si se diagnostica CPK >5 veces el límite superior normal) o sospecha de miopatía, o si los síntomas musculares son severos. Luego de la resolución de los síntomas y la normalización de la CPK, debe considerarse la conveniencia de reiniciar el tratamiento con las dosis mínimas de **Rovartal EZ** u otra estatina y control clínico estricto.

No se recomienda el control de rutina de la CPK en pacientes asintomáticos.

Se ha observado un riesgo aumentado de miopatía en pacientes que recibían otras estatinas junto con fibratos (incluyendo gemfibrozil), ciclosporina, ácido nicotínico, antimicóticos azólicos (itraconazol, ketoconazol), inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos (eritromicina, claritromicina). No se recomienda la asociación de **Rovartal EZ** con gemfibrozil y debe evaluarse cuidadosamente toda otra asociación con fibratos o ácido nicotínico, teniendo en cuenta los riesgos potenciales.

Se han reportado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada durante o después del tratamiento con estatinas. La miopatía necrotizante inmunomediada se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y elevación de CPK, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas.

Rovartal EZ no debe administrarse a pacientes con cuadros agudos o serios que sugieran miopatía o con condiciones que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rhabdomiolisis (por ejemplo: Sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismos, convulsiones, trastornos metabólicos, endócrinos o electrolíticos severos).





Los pacientes deben ser advertidos sobre la conveniencia de comunicar rápidamente al médico la aparición de dolor, aumento de la sensibilidad o debilidad muscular de causa desconocida.

Efectos renales: Se ha observado proteinuria de origen tubular en pacientes tratados con dosis altas de Rosuvastatina (40 mg aproximadamente), que no fue indicadora de enfermedad renal aguda o progresiva. Se recomienda control periódico de la función renal en pacientes tratados con dosis elevadas de Rosuvastatina.

Disfunción hepática: Como sucede con todas las estatinas, **Rovortal EZ** debe ser administrado con precaución en pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. Se recomienda estudiar la función hepática antes del comienzo del tratamiento y luego de 3 meses de iniciado. Ante un aumento de las transaminasas de más de tres veces el límite superior normal, se repetirá rápidamente la determinación para confirmarlo y se interrumpirá el tratamiento o se disminuirá la dosis y se efectuarán controles a intervalos más cortos hasta que los valores vuelvan a la normalidad. Si el aumento de las transaminasas persiste y es igual o mayor al triple del valor máximo normal, se recomienda suspender el tratamiento.

Las enfermedades hepáticas activas o el aumento de las transaminasas de origen desconocido, son contraindicaciones para usar **Rovortal EZ**.

Ácido fusídico: No se debe co-administrar **Rovortal EZ** junto a formulaciones sistémicas de ácido fusídico, o antes de que hayan transcurrido 7 días desde la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En caso esencial de uso, se debe interrumpir el tratamiento con **Rovortal EZ** durante el tiempo que dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en forma concomitante. El tratamiento con estatinas podrá reintroducirse una vez que hayan pasado 7 días desde la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales en las que el tratamiento con ácido fusídico sistémico deba prolongarse, por ej.: Para el tratamiento de infecciones graves, la administración concomitante de **Rovortal EZ** con ácido fusídico, debe considerarse únicamente caso por caso, y bajo estrecha supervisión médica.

Inhibidores de la proteasa: Se observó una mayor exposición sistémica a Rosuvastatina en pacientes tratados en forma concomitante con Rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. No se recomienda el uso concomitante de algunos inhibidores de la proteasa a menos que se ajuste la dosis de **Rovortal EZ**.

Enfermedad pulmonar intersticial: Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos prolongados. Los signos observados pueden incluir: Disnea, tos no productiva y deterioro del estado general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha de enfermedad intersticial pulmonar, se debe interrumpir el tratamiento con **Rovortal EZ**.

Diabetes mellitus: Existen evidencias que las estatinas como clase, elevan los niveles de glucosa en sangre, y en algunos pacientes con alto riesgo de diabetes, pueden producir hiperglucemia, por lo que se recomienda control de los niveles de glucosa en sangre.

Fibratos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la coadministración de Ezetimiba con fibratos. Si se sospecha de colelitiasis en un paciente tratado con **Rovortal EZ** y fenofibrato, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar y se debe interrumpir el tratamiento.

Anticoagulantes: Si se coadministra **Rovortal EZ** a otros anticoagulantes (warfarina u otro anticoagulante cumarínico o fluidiona), se debe controlar el RIN adecuadamente. Contenido de lactosa de las cápsulas: Este medicamento contiene lactosa. En consecuencia, no se recomienda su uso en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de galactosa-galactosa.

Interacciones medicamentosas

Rosuvastatina:

Anticoagulantes orales: Como sucede con otras estatinas, el comienzo de tratamiento o el aumento de la dosis de Rosuvastatina en pacientes tratados con anticoagulantes orales (por ejemplo: Warfarina), puede resultar en un aumento del tiempo de protrombina. Por el contrario, la discontinuación o la disminución de la dosis puede inducir una disminución de dichos valores. En estas circunstancias se recomienda el control del tiempo de protrombina. En los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes de esta clase, se controlará el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con **Rovortal EZ** y luego con una frecuencia suficiente durante el período inicial de tratamiento para asegurar que no ocurra una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez determinada la estabilidad del tiempo de protrombina, los controles deben realizarse en los intervalos usualmente recomendados en los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes cumarínicos. El mismo procedimiento debe repetirse si se cambia la dosis o si se interrumpe el tratamiento con **Rovortal EZ**.

Ciclosporina: Se ha informado un aumento significativo (7 veces) del AUC de la Rosuvastatina durante el tratamiento concomitante con ciclosporina. No se observó alteración de la concentración plasmática de ciclosporina. Está contraindicada la asociación **Rovortal EZ** con ciclosporina.

Gemfibrozil: Como sucede con otras estatinas, se ha informado un aumento de dos veces la concentración máxima y el AUC de la Rosuvastatina durante el uso concomitante con gemfibrozil.

Antiácidos: Se ha informado una disminución del 50% de la concentración plasmática de Rosuvastatina al administrarla simultáneamente con una suspensión de hidróxido de aluminio y magnesio. Esta alteración se resolvió con la administración del antiácido 2 horas después de la Rosuvastatina.

Eritromicina: Se informó que la administración simultánea de eritromicina produjo una disminución del 30% de la concentración máxima y del 20% del AUC de la Rosuvastatina, probablemente por aumento de la motilidad intestinal causada por la eritromicina.

Anticonceptivos / Hormonas de reemplazo: La Rosuvastatina aumenta el AUC del etinilestradiol y el norgestrel (26 y 34% respectivamente). Este hecho debe ser considerado cuando se administren dosis anticonceptivas. No existen estudios farmacocinéticos con la administración hormonal postmenopáusicas de reemplazo, aunque puede esperarse un resultado similar. Sin embargo, se ha informado experiencia clínica del uso concomitante con buena tolerancia.

Citocromo P450: Se ha demostrado que la Rosuvastatina no es inhibidora ni inductora de las isoenzimas del citocromo P450 y que es un sustrato pobre de dichas isoenzimas. Por tal motivo, son improbables las interacciones resultantes del metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre Rosuvastatina y fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

Inhibidores de la proteasa: El uso de inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a Rosuvastatina. No se recomienda utilizar esta asociación para el tratamiento inicial con **Rovortal EZ**. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis de Rosuvastatina se debe efectuar con la monodroga y no con **Rovortal EZ**, y una vez establecida la misma podrá utilizarse **Rovortal EZ** con la concentración adecuada.

Ácido fusídico: Se puede incrementar el riesgo de miopatía (incluida la rabdomiolisis) cuando se coadministran ácido fusídico y estatinas. Si el tratamiento con ácido fusídico fuera necesario, se debe suspender el tratamiento con **Rovortal EZ** durante el tiempo que dure el tratamiento con ácido fusídico.

Otras drogas: Se ha informado ausencia de interacción específica con la digoxina y fentanilo.

Ezetimiba:

Colestiramina: Disminuye significativamente el AUC de Ezetimiba por lo cual puede disminuir la suma de efectos de ambas drogas sobre las LDL.

Fibratos: Tanto los fibratos como Ezetimiba aumentan la concentración de colesterol en la bilis y aumentan el riesgo de colelitiasis y coleciestopatía. Se recomienda no administrar esta asociación hasta que se demuestre su seguridad y eficacia. El fenofibrato y el gemfibrozil aumentaron 50 y 70% respectivamente, la concentración plasmática de Ezetimiba.

Ciclosporina: Se ha informado aumento de la concentración plasmática de Ezetimiba en pacientes trasplantados renales en tratamiento con ciclosporina. Se recomienda control estricto de los pacientes en tratamiento con Ezetimiba y ciclosporina.

No se han observado interacciones clínicamente significativas de Ezetimiba con warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (etinil estradiol y levonorgestrel), cimetidina, antiácidos y glipizida.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con la asociación de Rosuvastatina y Ezetimiba, en pacientes con hipercolesterolemia, son: Incremento de las transaminasas hepáticas, alteraciones gastrointestinales y mialgias.

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Rara: Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Rara: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedema, erupción cutánea, urticaria y anafilaxia).

Trastornos endocrinos: Frecuente: Diabetes mellitus.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Poco frecuente: Disminución del apetito.

Trastornos psiquiátricos: Frecuencia no conocida: Depresión.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: Cefalea, mareos. Poco frecuente: Parestesia. Muy raras: Polineuropatía, pérdida de memoria. Frecuencia no conocida: Neuropatía periférica, alteraciones del sueño (insomnio y pesadillas), mareos.

Trastornos vasculares: Poco frecuentes: Sofocos, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco frecuente: Tos. Frecuencia no conocida: Disnea.

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, diarrea, flatulencia. Poco frecuentes: Dispepsia, reflujo gastroesofágico, náuseas, sequedad de boca, gastritis. Rara: Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares: Raras: Aumento de las transaminasas hepáticas. Muy raras: Ictericia, hepatitis. Frecuencia no conocida: Colelitiasis, coleciestitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuente: Prurito, exantema, urticaria. Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuente: Mialgia. Poco frecuentes: Artralgia, espasmos musculares, dolor en el cuello, dolor de espalda, debilidad muscular, dolor en las extremidades. Raras: Miopatía (incluida miositis),

rabdomiolisis, síndrome tipo lupus, rotura muscular. Muy rara: Artralgia. Frecuencia no conocida: Miopatía necrotizante inmunomediada, alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura, artralgia, mialgia, miopatía.

Trastornos renales y urinarios: Muy rara: Hematuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Muy rara: Ginecomastia.

Trastornos generales: Frecuentes: Astenia, fatiga. Poco frecuentes: Dolor en el pecho, dolor, astenia, edema periférico.

Alteraciones de laboratorio: Frecuentes: Niveles aumentados de ALT y/o AST. Poco frecuentes: Niveles aumentados de la CPK, aumento de la gammaglutamiltransferasa, pruebas de función hepática anormales.

Proteinuria: En la mayoría de los casos es de origen tubular. Se ha observado aumento de las proteínas en la orina de cero a trazas, hasta + + en $< 1\%$ de los pacientes en tratamiento con 10 a 20 mg / día y en 3% de los pacientes tratados con 40 mg / día. En la mayoría de los casos la proteinuria disminuye y desaparece espontáneamente durante la continuación de la terapia y no ha sido indicadora de enfermedad renal aguda o progresiva.

Mialgia/miopatía: Como sucede con otras estatinas, se han informado casos de mialgia sin complicaciones, miopatía y miopatía necrotizante inmunomediada. Se han informado raros casos de rabdomiolisis que estuvieron ocasionalmente relacionados con alteración de la función renal con Rosuvastatina en dosis de 80 mg / día. Todos los casos mejoran con la interrupción del tratamiento. También se ha informado un incremento de la CPK, generalmente leve, asintomático, transitorio y relacionado con la dosis, en una pequeña cantidad de pacientes. El tratamiento debe ser interrumpido momentáneamente si los niveles de CPK son elevados (> 5 veces el límite superior normal)

Efectos hepáticos: Como sucede con otras estatinas, se ha informado un aumento de las transaminasas, generalmente leve, asintomático y transitorio, en una pequeña cantidad de pacientes.

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 beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_nuevo/index.html

Sobredosificación

Rosuvastatina: No existe tratamiento específico para la sobredosis de Rosuvastatina. Se recomienda control de la función hepática y de la CPK y tratamiento sintomático y de soporte. Rosuvastatina no es hemodializable. Ezetimiba: No se han informado casos de sobredosis con Ezetimiba. En caso de sobredosis se recomienda tratamiento sintomático y de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Presentaciones

Rovortal EZ 5 Cápsulas: Envase conteniendo 30 cápsulas.

Rovortal EZ Cápsulas: Envase conteniendo 30 cápsulas.

Rovortal EZ 20 Cápsulas: Envase conteniendo 30 cápsulas.

Venta bajo receta. *Industria Argentina.*

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 59.606.

Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo, Farmacéutica.

Elaborado en José E. Rodó 6424, C1440AKJ Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha de última actualización: Febrero de 2022.

Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Mantener en su envase original hasta su utilización

Información a profesionales y usuarios: ☎ 0-800-333-5658

Roemmers S.A.I.C.F.

Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires.

www.roemmers.com.ar

B 1157309840
14063 0322
127



ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA

