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

"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº 7319

BUENOS AIRES, 16 OCT 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012069-14-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ROSUSTATIN / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSUVASTATINA 5 mg: Rosuvastatina cálcica 5,2 mg (corresponde a 5 mg de rosuvastatina en base seca) – ROSUVASTATINA 10 mg: Rosuvastatina cálcica 10,40 mg (corresponde a 10 mg de rosuvastatina en base seca) ROSUVASTATINA 20 mg: Rosuvastatina cálcica 20,80 mg (corresponde a 20 mg de rosuvastatina en base seca) - ROSUVASTATINA 40 mg: Rosuvastatina cálcica 41,60 mg (corresponde a 40 mg de rosuvastatina en base seca); aprobada por Certificado Nº 54.617.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 150 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ROSUSTATIN / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSUVASTATINA 5 mg: Rosuvastatina cálcica 5,2 mg (corresponde a 5 mg de rosuvastatina en base seca) – ROSUVASTATINA 10 mg: Rosuvastatina cálcica 10,40 mg (corresponde a 10 mg de rosuvastatina en base seca) ROSUVASTATINA 20 mg: Rosuvastatina cálcica 20,80 mg

(corresponde a 20 mg de rosuvastatina en base seca) - ROSUVASTATINA 40 mg: Rosuvastatina cálcica 41,60 mg (corresponde a 40 mg de rosuvastatina en base seca); aprobada por Certificado Nº 54.617 y Disposición Nº 4269/08, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 28 a 69.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4269/08 los prospectos autorizados por las fojas 28 a 41, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.617 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-012069-14-4

DISPOSICIÓN Nº 7319

Jfs

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº....7319.... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.617 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ROSUSTATIN / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSUVASTATINA 5 mg: Rosuvastatina cálcica 5,2 mg (corresponde a 5 mg de rosuvastatina en base seca) – ROSUVASTATINA 10 mg: Rosuvastatina cálcica 10,40 mg (corresponde a 10 mg de rosuvastatina en base seca) ROSUVASTATINA 20 mg: Rosuvastatina cálcica 20,80 mg (corresponde a 20 mg de rosuvastatina en base seca) - ROSUVASTATINA 40 mg: Rosuvastatina cálcica 41,60 mg (corresponde a 40 mg de rosuvastatina en base seca).-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4269/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006618-08-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2114/14.-	Prospectos de fs. 28 a 69, corresponde desglosar de fs. 28 a 41.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 54.617 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....16 OCT 2014....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-012069-14-4

DISPOSICIÓN Nº 7319

Jfs

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

A.N.M.A.T. FOLIO 28 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

PROYECTO DE PROSPECTO

ROSUSTATIN®
ROSUVASTATINA
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta | Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN:
Cada comprimido recubierto de **ROSUSTATIN® 5 mg** contiene: Rosuvastatina cálcica 5,2 mg (Corresponde a 5 mg rosuvastatina en base seca). Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Fosfato de calcio; Crospovidona; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Triacetato de glicerilo; Dióxido de titanio; Óxido de hierro amarillo.
Cada comprimido recubierto de **ROSUSTATIN® 10 mg** contiene: Rosuvastatina cálcica 10,40 mg (Corresponde a 10 mg rosuvastatina en base seca). Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Fosfato de calcio; Crospovidona; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Triacetato de glicerilo; Dióxido de titanio; Óxido de hierro rojo.
Cada comprimido recubierto de **ROSUSTATIN® 20 mg** contiene: Rosuvastatina cálcica 20,80 mg (Corresponde a 20 mg rosuvastatina en base seca). Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Fosfato de calcio; Crospovidona; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Triacetato de glicerilo; Dióxido de titanio; Óxido de hierro rojo.
Cada comprimido recubierto de **ROSUSTATIN® 40 mg** contiene: Rosuvastatina cálcica 41,60 mg (Corresponde a 40 mg rosuvastatina en base seca). Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Fosfato de calcio; Crospovidona; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Triacetato de glicerilo; Dióxido de titanio; Óxido de hierro rojo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
Código ATC: C10A A07

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:
Hiperlipidemia y dislipidemia mixta:
ROSUSTATIN® está indicado como terapia adyuvante a la dieta para reducir el C-total, LDL-C, ApoB, no HDL-C y triglicéridos elevados y para incrementar el HDL-C en pacientes adultos con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta. Los agentes hipolipemiantes deben utilizarse en combinación con una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol cuando la respuesta a la dieta y las intervenciones no farmacológicas ha sido inadecuada.
Pacientes Pediátricos de 10 a 17 años de edad con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (HeFH):
ROSUSTATIN® está indicado como complemento de la dieta para reducir el Colesterol total, LDL-C y los niveles de ApoB en adolescentes de sexo masculino y femenino (que se encuentran por lo menos 1 año después de la menarca), de 10 - 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota, si después de un ensayo adecuado con dieta, los siguientes resultados están presentes: LDL-C > 190 mg / dl o > 160 mg / dl y hay antecedentes familiares positivos de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura o dos o más de otros factores de riesgo de ECV.
Hipertrigliceridemia:
ROSUSTATIN® está indicado como terapia adyuvante a la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con hipertrigliceridemia.
Disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III):

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 28 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

ROSUSTATIN® está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III).
Hipercolesterolemia familiar homocigótica:
ROSUSTATIN® está indicado como terapia adyuvante a otros tratamientos para la reducción de los lípidos (ej. aféresis de LDL) o solo si dichos tratamientos no están disponibles para reducir el LDL-C, Colesterol total y ApoB en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigota .
Retraso de la progresión de la aterosclerosis:
ROSUSTATIN® está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para retrasar la progresión de la aterosclerosis en pacientes adultos como parte de una estrategia de tratamiento para reducir el Colesterol total y LDL-C a niveles objetivo.
Prevención primaria de eventos cardiovasculares:
En individuos sin evidencia clínica de enfermedad coronaria pero con riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular basado en la edad,(≥ 50 años en hombres y ≥ 60 años en mujeres), PCR us ≥ 2 mg/L, y la presencia de por lo menos un factor de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, HDL-C bajo, **tabaquismo**, o **antecedentes familiares** de enfermedad cardiovascular , **ROSUSTATIN® está indicado** para:

- reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, angina inestable y revascularización miocárdica.

Limitaciones de uso:
No se estudió **ROSUSTATIN®** en dislipidemias Tipo I y V de Fredrickson.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:
Propiedades farmacodinámicas:
Mecanismo de acción:
Rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril Co A en mevalonato, un precursor del colesterol.Tanto Los estudios in vivo realizados en animales como in vitro, han demostrado que la rosuvastatina presenta una alta selectividad hepática. En estudios in vivo e in vitro, la rosuvastatina produce sus efectos sobre los lípidos de dos maneras. En primer lugar, aumenta la cantidad de receptores LDL hepáticos sobre la superficie celular, mejorando la captación y catabolismo de LDL. En segundo lugar, la rosuvastatina inhibe la síntesis hepática de VLDL, por lo cual reduce la cantidad total de partículas VLDL y LDL.

Propiedades farmacocinéticas:
Absorción: en estudios de farmacología clínica llevados a cabo en el hombre, las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se logran aproximadamente después de 3 a 5 horas de administración oral. Tanto la concentración máxima (Cmáx) como el área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo (AUC) aumentaron en una proporción aproximada a la dosis de rosuvastatina. La biodisponibilidad absoluta de rosuvastatina es de aproximadamente el 20%.
La administración de rosuvastatina con los alimentos no afecta el AUC de la misma.Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina no difieren después de la administración de rosuvastatina por la noche o por la mañana.
Distribución: el volumen medio de distribución en estado de equilibrio de la rosuvastatina es de alrededor de 134 litros. La rosuvastatina se une en un 88% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. La unión es reversible e independiente de las concentraciones plasmáticas.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

AstraZeneca

Metabolismo: la rosuvastatina es metabolizada; aproximadamente un 10%. El metabolito principal es N-desmetil rosuvastatina, que se forma principalmente por el citocromo P450 2C9, y los estudios in vitro han demostrado que N-desmetil rosuvastatina tiene aproximadamente una sexta parte a la mitad de la actividad inhibitoria de la rosuvastatina sobre la HMG-CoA reductasa. En general, la rosuvastatina representa más del 90% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa plasmática.
Excreción: después de la administración oral, la rosuvastatina y sus metabolitos se excretan principalmente por las heces (90%). La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de la rosuvastatina es de aproximadamente 19 horas.
Después de una dosis intravenosa, aproximadamente el 28% del clearence total fue través de la vía renal, y el 72% a través de la vía hepática.
Poblaciones especiales:
Raza: un análisis farmacocinético no reveló diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre los grupos caucásicos, hispanos, y negro o afrocaribeños. Sin embargo, estudios farmacocinéticos realizados en Estados Unidos demuestran un aumento de aproximadamente dos veces en la exposición promedio (AUC y $C_{máx}$) en sujetos asiáticos cuando se compara con un grupo de control caucásicos.
Sexo: no se hallaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina entre hombres y mujeres.
Pacientes geriátricos: no hubo diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina entre las poblaciones geriátricas y no geriátricas (edad ≥ 65 años).
Insuficiencia renal: el deterioro renal leve a moderado (Cl_{Cr} ≥ 30 mL/min/1,73m^2) no tuvo influencia sobre la concentración plasmática de rosuvastatina. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina aumentaron a un grado clínicamente significativo (aproximadamente 3 veces) en pacientes con deterioro renal severo (Cl_{Cr} < 30 mL/min/1,73m^2) que no recibían hemodiálisis en comparación con sujetos sanos (Cl_{Cr} > 80mL/min/1,73m^2).
Hemodiálisis: las concentraciones plasmáticas en estado estable de rosuvastatina en pacientes con hemodiálisis crónica fueron aproximadamente 50% mayor en comparación con sujetos voluntarios sanos con función renal normal.
Insuficiencia hepática: en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica, las concentraciones de rosuvastatina aumentaron modestamente.
En pacientes con enfermedad de Child-Pugh A, la $C_{máx}$ y el AUC aumentaron en un 60% y 5%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal. En pacientes con enfermedad de Child Pugh B, la $C_{máx}$ y el AUC aumentaron en un 100% y 21%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal.
Interacciones medicamentosas:
El *clearance* de rosuvastatina no depende del metabolismo mediado por el citocromo P450 3A4 en un grado clínicamente significativo.
La rosuvastatina es un sustrato para ciertos transportadores de proteínas incluyendo el transportador poliproteína 1B1 de captación hepática (OATP1B1) y el transportador de eflujo de proteínas resistentes del cáncer de mama (BCRP).
Tabla 1: Efecto de las Drogas Coadministradas sobre la Exposición Sistémica a la Rosuvastatina

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 31

AstraZeneca

Fármaco administrado en forma concomitante y régimen de dosificación	Rosuvastatina		
	Dosis (mg) *	Cambio en AUC **	Cambio en C_{max} **
Ciclosporina – dosis estable requerida (75 mg – 200 mg, 2 / día)	10 mg, 1 / día durante 10 días	↑ 7,1 veces †	↑ 11 veces †
Combinación de atazanavir / ritonavir de 300 mg / 100 mg, 1 / día durante 8 días	10 mg	↑ 3.1 veces †	↑ 7 veces †
Combinación de lopinavir / ritonavir de 400 mg / 100 mg, 2 / día durante 17 días	20 mg, 1/ día durante 7 días	↑ 2.1 veces †	↑ 5 veces †
Gemfibrozil 600 mg, 2 / día durante 7 días	80 mg	↑1,9 veces†	↑ 2,2 veces †
Eltrombopag 75 mg, 1 / día durante 5 días	10 mg	↑1,6 veces	↑ 2 veces
Darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg, 2 / día durante 7 días	10 mg, 1 / día durante 7 días	↑1,5 veces	↑2,4 veces
Combinación de tipranavir / ritonavir de 500 mg / 200 mg, 2 / día durante 11 días	10 mg	↑ 26 %	↑ 2,2 veces
Dronedarone 400 mg 2 / día	10 mg	↑1,4 veces	
Itraconazol 200 mg, 1 / día durante 5 días	10 mg ó 80 mg	↑ 39 % ↑ 28 %	↑ 36 % ↑ 15 %
Ezetimibe 10 mg, 1 / día durante 14 días	10 mg, 1 / día durante 14 días	↑1,2 veces	
Fosamprenavir / ritonavir 700 mg / 100 mg, 2 / día durante 7 días	10 mg	↑ 8 %	↑ 45 %
Fenofibrato 67 mg, 3 / día durante 7 días	10 mg	⇔	↑ 21 %
Rifampicina 450 mg, 1 / día durante 7 días	20 mg	⇔	
Antiácido combinado de de hidróxido de aluminio y de hidróxido de magnesio Administrado simultáneamente Administración cada 2 horas	 40 mg 40 mg	 ↓ 54 % † ↓ 22 %	 ↓ 50 % † ↓ 16 %
Ketoconazol 200 mg, 2 / día durante 7 días	80 mg	↑ 2 %	↓ 5 %
↑ Fluconazol 200 mg, 1 / día durante 11 días	80 mg	↑ 14 %	↑ 9 %
Eritromicina 500 mg, 4 / día durante 7 días	80 mg	↓ 20 %	↓ 31 %

* Dosis única salvo indicado lo contrario.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 32 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

** Cociente medio (con / sin fármaco administrado en forma concomitante y sin cambio = 1 vez) o % de cambio (con / sin fármaco administrado en forma concomitante y sin cambio = 0 %); los símbolos ↑ y ↓ indican el aumento y la disminución de la exposición, respectivamente.
† Clínicamente significativo [*ver Posología y modo de administración* y *Advertencias y precauciones*].

Tabla 2. Efecto de la Coadministración de la Rosuvastatina sobre la Exposición Sistémica a Otras Drogas

Régimen de Dosificación de la Rosuvastatina	**Droga Coadministrada**		
	Nombre y Dosis	**Cambio en el AUC**	**Cambio en la $C_{máx}$**
40 mg por día durante 10 días	Warfarina* 25 mg, dosis única	R-Warfarina ↑ 4% S-Warfarina ↑ 6%	R-Warfarina ↓ 1% S-Warfarina 0%
40 mg por día durante 12 días	Digoxina 0,5 mg, dosis única	↑ 4%	↑ 4%
40 mg por día durante 28 días	Anticonceptivo oral (etinil estradiol 0,035 mg y norgestrel 0,180, 0,215 y 0,250 mg) por día durante 21 días	EE ↑ 26% NG ↑ 34%	EE ↑ 25% NG ↑ 23%

EE = etinil estradiol, NG = norgestrel
*Efectos farmacodinámicos clínicamente significativos [ver *Advertencias y precauciones*].

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Información general de dosificación:

El rango de dosis de **ROSUSTATIN®** es de 5 a 40 mg por vía oral una vez por día.
La dosis inicial habitual es de 10 – 20 mg.
Se puede administrar **ROSUSTATIN®** como dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos.
Al iniciar el tratamiento con **ROSUSTATIN®** o al pasar desde otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa a éste, primero se debe usar la dosis inicial apropiada y sólo después, titular la dosis de acuerdo a la respuesta del paciente y el objetivo particular de la terapia.
Luego del inicio o del ajuste de la dosis de **ROSUSTATIN®**, los niveles de los lípidos deben ser analizados dentro de las 2 a 4 semanas y la dosis debe ser ajustada en consecuencia.
La dosis de 40 mg de **ROSUSTATIN®** sólo se debe utilizar para aquellos pacientes que no alcanzan el nivel objetivo de colesterol-LDL con la dosis de 20 mg [ver *Advertencias y precauciones*].

Hipercolesterolemia Familiar Heterocigóta en Pacientes Pediátricos (10 a 17 años de edad):

El rango de dosis habitual de **ROSUSTATIN®** es de 5 - 20 mg / día; la dosis máxima recomendada es de 20 mg / día (las dosis superiores a los 20 mg no han sido estudiadas en esta población de pacientes). Las dosis deben ser individualizadas de acuerdo con el objetivo recomendado de la terapia [ver Características farmacológicas e Indicaciones]. Los ajustes se deben realizar a intervalos de 4 semanas o más.
Hipercolesterolemia familiar homocigota:
La dosis inicial recomendada de **ROSUSTATIN®** es de 20 mg una vez al día. La respuesta a la terapia debe ser estimada a partir de niveles de pre-aféresis de C-LDL.
Dosis en pacientes asiáticos:

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

M.N.M.A.T. FOLIO 33 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

En pacientes asiáticos, se debe considerar comenzar el tratamiento con ROSUSTATIN 5 mg una vez al día debido al aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. El aumento de la exposición sistémica se debe tomar en consideración en el tratamiento de pacientes asiáticos no controlados adecuadamente con dosis de hasta 20 mg / día [ver Uso en poblaciones específicas y Caraterísticas farmacológicas].
Uso con terapias concomitantes:
Pacientes que utilizan ciclosporina:
La dosis de **ROSUSTATIN®** no debe exceder los 5 mg diarios [ver *Advertencias y precauciones*, *Interacción con otros medicamentos y otras de interacción* y *Características farmacológicas*].
Pacientes que utilizan gemfibrozil:
Iniciar la terapia con **ROSUSTATIN®** 5 mg una vez al día. La dosis de **ROSUSTATIN®** no debe exceder los 10 mg una vez al día [ver *Advertencias y precauciones*, *Interacción con otros medicamentos y otras de interacción* y *Características farmacológicas*].
Pacientes que utilizan lopinavir y ritonavir o atazanovir y ritonavir:
Iniciar la terapia con **ROSUSTATIN®** 5 mg una vez al día. La dosis de **ROSUSTATIN®** no debe exceder los 10 mg una vez al día [ver *Advertencias y precauciones*, *Interacción con otros medicamentos y otras de interacción* y *Características farmacológicas*].
Dosis en pacientes con insuficiencia renal severa:
Para pacientes con deterioro renal severo (Cl_{Cr}<30mL/min/1,73m^2) que no estén en hemodiálisis, la dosis de **ROSUSTATIN®** debe iniciarse con 5 mg una vez al día y no debe exceder los 10 mg una vez al día [ver *Uso en poblaciones específicas* y *Caraterísticas farmacológicas*].

CONTRAINDICACIONES:
ROSUSTATIN® está contraindicado en las siguientes condiciones:
-Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este producto. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupción, prurito, urticaria y angioedema con **ROSUSTATIN®** [ver *Reacciones adversas*].
-Pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de los niveles de transaminasa hepática [ver *Advertencias y precauciones*].
-Mujeres que están embarazadas o planifican quedar embarazadas. Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, **ROSUSTATIN®** pueden causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada. Además, no existe un beneficio evidente de la terapia durante el embarazo, y no se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. Si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo este fármaco, se debe discontinuar la terapia de inmediato y se le debe informar sobre el peligro potencial para el feto y la falta de beneficio clínico conocida con el uso continuado durante el embarazo [ver *Uso en poblaciones específicas*].
-Lactancia. Dado que otras drogas de esta clase pasan a la leche materna y que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tienen el potencial de causar reacciones adversas graves en los lactantes, se les debe advertir a las mujeres que necesiten ser tratadas con **ROSUSTATIN®** que no amamanten [ver *Uso en poblaciones específicas*].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:
Efectos Musculoesqueléticos:
Se han informado casos de miopatía y rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda secundaria debido a mioglobinuria, con el uso de los inhibidores de la HMG-CoA

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 34 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

reductasa, incluyendo ROSUSTATIN®. Estos riesgos pueden ocurrir con cualquier nivel de dosificación, pero aumentan con la dosis más alta (40 mg).
ROSUSTATIN® se debe prescribir con cuidado en pacientes con factores que predispongan a la miopatía (por ejemplo, ≥65 años de edad, hipotiroidismo tratado inadecuadamente, deterioro renal). El riesgo de sufrir miopatía durante el tratamiento con **ROSUSTATIN®** puede aumentar con la administración concurrente de algunas otras terapias reductoras de lípidos (fibratos o niacina), gemfibrozil, ciclosporina o lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir [ver *Posología y modo de administración* e *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*]. Se reportaron casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, con el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina, coadministrados con colchicina, y se debe tener precaución cuando se prescriba **ROSUSTATIN®** con colchicina [ver *Interacciones medicamentosas*].
El tratamiento con **ROSUSTATIN®** se debe discontinuar si se observan niveles marcadamente elevados de creatin quinasa (CPK), o si se diagnostica o se sospecha una miopatía. La terapia con **ROSUSTATIN®** también debe ser transitoriamente discontinuada en cualquier paciente que presente una condición aguda, seria, indicativa de miopatía o con predisposición al desarrollo de insuficiencia renal debida a rabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endócrinos y electrolíticos severos, o convulsiones no controladas).
Se debe advertir a los pacientes que informen de inmediato el dolor, la sensibilidad o la debilidad muscular inexplicable, particularmente si está acompañado por malestar o fiebre.
Anormalidades en las enzimas hepáticas:
Se recomienda que las pruebas de enzimas hepáticas se realicen antes del inicio del tratamiento con **ROSUSTATIN®**, y si aparecen signos o síntomas de daño hepático.
Se han informado aumentos en las transaminasas séricas [AST (SGOT) o ALT (SGPT)] con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo **ROSUSTATIN®**. En la mayoría de los casos, las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron o mejoraron con la terapia continua o después de una breve interrupción en la terapia. Hubo dos casos de ictericia, en los que no se pudo determinar una relación con la terapia de **ROSUSTATIN®**, los cuales se resolvieron después de la discontinuación de la terapia. No hubo casos de insuficiencia hepática o enfermedad hepática irreversible en los estudios clínicos.
En un análisis combinado de estudios controlados con placebo, los aumentos en las transaminasas séricas a >3 veces el límite superior de los valores normales se produjeron en el 1,1% de los pacientes que tomaron **ROSUSTATIN®** en comparación con el 0,5% de los pacientes tratados con placebo.
Se reportaron casos raros postmarketing de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que utilizan estatinas, incluyendo rosuvastatina. Si ocurren daños hepáticos serios con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con **ROSUSTATIN®**, se debe interrumpir inmediatamente la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa, no reanudar la terapia con **ROSUSTATIN®**.
ROSUSTATIN® se debe usar con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática crónica [ver *Propiedades farmacodinámicas, Poblaciones Especiales/ Insuficiencia Hepática*]. La enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes inexplicables de transaminasas, son contraindicaciones para el uso de **ROSUSTATIN®** [ver *Contraindicaciones*].
Anticoagulante Cumarínicos Concomitantes:
Es necesario tener precaución cuando se administran anticoagulantes junto con **ROSUSTATIN®** debido a la potenciación de los anticoagulantes tipo cumarina para prolongar el tiempo de protrombina/RIN. En los pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 35 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

ROSUSTATIN® de manera concomitante, se debe determinar el RIN antes de iniciar el tratamiento con **ROSUSTATIN®** y con una frecuencia suficiente durante los primeros tiempos de la terapia, a fin de asegurar que no se produzca una significativa alteración del RIN [ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*].

Proteinuria y Hematuria:

En el programa de estudios clínicos de **ROSUSTATIN®**, se observó proteinuria positiva con tira reactiva y hematuria microscópica entre los pacientes tratados con **ROSUSTATIN®**. Este hallazgo fue más frecuente en los pacientes que tomaban **ROSUSTATIN®** 40 mg comparado con aquellos que tomaron menores dosis de **ROSUSTATIN®** o con aquellos que tomaron otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, aunque por lo general estos eventos fueron transitorios y no se asociaron con el empeoramiento de la función renal. Si bien se desconoce la significancia clínica de este hallazgo, se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes tratados con terapia de **ROSUSTATIN®** con proteinuria y/o hematuria persistente inexplicable durante la evaluación rutinaria de orina.

Efectos endócrinos:

Se han reportado aumentos de los niveles de HbA1c y de glucosa sérica en ayunas con el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo **ROSUSTATIN®**. Basado en datos de ensayos clínicos con **ROSUSTATIN®**, en algunos casos, estos aumentos pueden superar el umbral para el diagnóstico de la diabetes mellitus [ver *Reacciones adversas*].

Si bien los estudios clínicos han demostrado que **ROSUSTATIN®** como droga única no reduce la concentración plasmática basal de cortisol ni deteriora la reserva adrenal, se debe tener cuidado si se administra **ROSUSTATIN®** con drogas que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas tales como el ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

Uso en Poblaciones Específicas:

Embarazo:

Efectos teratogénicos: Categoría X.

ROSUSTATIN® está contraindicado en mujeres embarazadas o que pudieran quedar embarazadas. El colesterol y los triglicéridos séricos aumentan durante un embarazo normal, y los productos del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal. La aterosclerosis es un proceso crónico, y la discontinuación de las drogas reductoras de lípidos durante el embarazo debe tener un impacto menor en los resultados a largo plazo de la terapia contra la hiperlipidemia primaria [ver *Contraindicaciones*].

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de **ROSUSTATIN®** en mujeres embarazadas. Hubo informes esporádicos de anomalías congénitas luego de la exposición intrauterina a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos seguidos en forma prospectiva en mujeres expuestas a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muerte fetal no excedió el porcentaje esperado en la población general. Sin embargo, este estudio sólo pudo excluir un riesgo entre tres y cuatro veces mayor de anomalías congénitas respecto de la incidencia general. En el 89% de estos casos, el tratamiento con la droga comenzó antes del embarazo y se suspendió durante el primer trimestre cuando se detectó el embarazo.

Rosuvastatina atraviesa la placenta en ratas y conejos. En ratas, **ROSUSTATIN®** no fue teratogénico en exposiciones sistémicas equivalentes a una dosis terapéutica humana de 40 mg/día. En 10-12 veces la dosis humana de 40 mg/día, se observó una supervivencia disminuida de las crías, disminución del peso corporal fetal entre crías hembras y un retraso en la osificación. En conejos, la viabilidad disminuyó y la mortalidad materna aumentó a dosis equivalentes a la dosis humana de 40 mg/día.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 36 MESA DE ENTRADAS

ROSUSTATIN® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si la paciente queda embarazada mientras está siendo tratada con **ROSUSTATIN®**, se deberá advertir sobre el riesgo potencial para el feto y la falta de beneficio clínico conocido con el uso continuo durante el embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si la rosuvastatina es excretada en la leche humana, pero una pequeña cantidad de otras drogas de esta clase pasa a la leche materna. En ratas, las concentraciones de rosuvastatina en la lecha materna son tres veces mayores que los niveles en plasma; sin embargo, los niveles de fármaco en la leche materna en animales no reflejan con precisión los niveles de la leche materna humana. Dado que otras drogas de esta clase pasan a la leche humana y que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tienen el potencial de causar reacciones adversas serias en los lactantes, se les debe advertir a las mujeres que necesitan ser tratadas con **ROSUSTATIN®** que no amamanten [ver *Contraindicaciones*].

Uso Pediátrico:

La seguridad y eficacia de **ROSUSTATIN®** en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota fueron evaluadas en un ensayo clínico controlado de 12 semanas de duración seguidas por 40 semanas de exposición abierta. Los pacientes tratados con 5 mg, 10 mg y 20 mg diarios de **ROSUSTATIN®** tuvieron un perfil de eventos adversos en general similar al de los pacientes tratados con placebo [ver *Reacciones Adversas*]. Aunque no todas las reacciones adversas identificadas en la población adulta han sido observadas en ensayos clínicos en niños y pacientes adolescentes, se deben considerar las mismas advertencias y precauciones que en los adultos. No hubo efecto detectable de **ROSUSTATIN®** sobre el crecimiento, el peso, el IMC (índice de masa corporal), o la maduración sexual [ver *Estudios Clínicos*] en pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad). A los adolescentes de sexo femenino se les debe aconsejar sobre los métodos anticonceptivos apropiados mientras se encuentren en tratamiento con **ROSUSTATIN®** [ver *Uso en Poblaciones Específicas*]. **ROSUSTATIN®** no ha sido estudiado en ensayos clínicos controlados involucrando pacientes prepúberes o en pacientes menores de 10 años de edad. Las dosis de **ROSUSTATIN®** superiores a los 20 mg no han sido estudiadas en la población pediátrica.

La experiencia en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigota se limita a ocho pacientes (de 8 años de edad y más).

En un estudio de farmacocinética, 18 pacientes (9 niños y 9 niñas) de 10 a 17 años de edad con HF heterocigota recibieron dosis orales únicas y múltiples de **ROSUSTATIN®**. Tanto C_{max} como AUC de rosuvastatina fueron similares a los valores observados en sujetos adultos a los que se les administraron las mismas dosis.

Uso Geriátrico:

De los 10.275 pacientes que participaron en estudios clínicos con **ROSUSTATIN®**, 3.159 (31%) tenían 65 años de edad o más, y 698 (6,8%) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes: Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada.

Los pacientes geriátricos tienen mayor riesgo de sufrir miopatías y **ROSUSTATIN®** se debe prescribir con precaución a dichos pacientes [ver *Advertencias y Precauciones y Características Farmacológicas].*

Insuficiencia Renal:

La exposición a la rosuvastatina no se ve influenciada por el deterioro renal de leve a moderado (Cl_{Cr} ≥ 30 mL/min/1,73 m^2); sin embargo, la exposición a la rosuvastatina aumenta

CLAUDIA BRUNO MAGINASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 37 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

en grado clínicamente significativo en los pacientes con deterioro renal severo que no reciben hemodiálisis. La dosificación de ROSUSTATIN se debe ajustar en los pacientes con deterioro renal severo (Cl_{Cr} <30 mL/min/1,73 m^2) que no requieren hemodiálisis [ver *Posología y modo de administración, Advertencias y Precauciones y Características Farmacológicas*].

Insuficiencia Hepática:

ROSUSTATIN® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir aumentos persistentes y sin explicación de los niveles de las transaminasas hepáticas. Se sabe que la enfermedad hepática crónica causada por alcohol aumenta la exposición a la rosuvastatina; **ROSUSTATIN®** debe ser administrado con precaución en estos pacientes [ver *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Características Farmacológicas*].

Pacientes Asiáticos:

Los estudios farmacocinéticos han demostrado un aumento aproximado de 2 veces en la exposición media a la rosuvastatina en sujetos asiáticos en comparación con los controles caucásicos. La dosificación de **ROSUSTATIN®** se debe ajustar en los pacientes asiáticos [ver *Posología y Modo de Administración y Características Farmacológicas*].

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Ciclosporina:

La ciclosporina aumentó siete veces la exposición (AUC) a la rosuvastatina. Por lo tanto, en pacientes que toman ciclosporina, la terapia debe limitarse a **ROSUSTATIN®** 5 mg una vez por día [ver *Posología y modo de Administración, Advertencias y Precauciones y Características Farmacológicas*].

Gemfibrozil:

El gemfibrozil aumentó significativamente la exposición a la rosuvastatina. Debido a un riesgo aumentado observado de miopatía/rabdomiólisis, el tratamiento concomitante con **ROSUSTATIN®** y gemfibrozil debe evitarse. Si se emplea de manera concomitante, la dosis de **ROSUSTATIN®** no debe exceder los 10 mg una vez por día [ver *Características Farmacológicas*].

Inhibidores de la proteasa:

La administración concomitante de rosuvastatina con ciertos inhibidores de la proteasa administrados en combinación con ritonavir posee diferentes efectos sobre la exposición de rosuvastatina. Las combinaciones de inhibidores de la proteasa lopanivir / ritonavir y atazanavir / ritonavir aumenta la exposición a rosuvastatina (AUC) hasta tres veces [ver la *Tabla 1 –Propiedades Farmacocinéticas*]. Para estas combinaciones la dosis de **ROSUSTATIN®** debe limitarse a 10 mg una vez al día. La combinación de tipranavir / ritonavir o fosamprenavir / ritonavir produce un pequeño o ningún cambio en la exposición a rosuvastatina. Se debe tener precaución cuando se administra rosuvastatina en forma concomitante con inhibidores de la proteasa dados en combinación con ritonavir [ver *Posología y Modo de Administración, Advertencias y Precauciones* y *Características Farmacológicas*].

Anticoagulantes cumarínicos:

ROSUSTATIN® aumentó significativamente el RIN en pacientes que recibían anticoagulantes cumarínicos, por lo tanto, se debe tener precaución al administrar anticoagulantes cumarínicos junto con **ROSUSTATIN®**. En pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y **ROSUSTATIN®** de manera concomitante, se debe determinar el RIN antes de iniciar el tratamiento con **ROSUSTATIN®** y con suficiente frecuencia durante

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 38 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

los primeros tiempos de la terapia a fin de asegurar que no se produzca una significativa alteración del RIN [ver *Advertencias y Precauciones* y *Características Farmacológicas*].

Niacina:

El riesgo de efectos adversos músculo-esqueléticos puede ser mayor cuando se utiliza **ROSUSTATIN®** en combinación con dosis modificadoras de lípidos (≥1 g/día) de niacina;por lo que se debe tener precaución cuando se prescribe concomitantemente con **ROSUSTATIN®** [ver *Advertencias y Precauciones*].

Fenofibrato:

Cuando se coadministró **ROSUSTATIN®** con fenofibrato, no se observó un aumento clínicamente significativo en el AUC de rosuvastatina o fenofibrato. Debido a que existe riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa concomitantemente con fenofibratos, se debe tener precaución al prescribir fenofibratos con **ROSUSTATIN®** [ver *Advertencias y Precauciones* y *Características Farmacológicas*].

Colchicina:

Se reportaron casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, con el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina, coadministrados con colchicina, y se debe tener precaución cuando se prescriba **ROSUSTATIN®** con colchicina [ver *Advertencias y precauciones].*

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas serias se analizan en mayor detalle en otras secciones de la indicación:

- Rabdomiólisis con mioglobinuria e insuficiencia renal aguda y miopatía (incluyendo miositis) [ver *Advertencias y Precauciones*].
- Anormalidades de las enzimas hepáticas [ver *Advertencias y Precauciones].*

En la base de datos de los estudios clínicos controlados con **ROSUSTATIN®** (con control de placebo o control activo) de 5.394 pacientes con una duración promedio del tratamiento de 15 semanas, el 1,4% de los pacientes discontinuaron la terapia debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron:

- mialgia
- dolor abdominal
- náuseas

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (incidencia ≥ 2%) en la base de datos de estudios clínicos controlados con **ROSUSTATIN®** de 5.394 pacientes fueron:

- cefalea
- mialgia
- dolor abdominal
- astenia
- náuseas

Experiencia de Estudios Clínicos:

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, los porcentajes de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de una droga no se pueden comparar directamente con los porcentajes en los estudios clínicos de otra droga y pueden no reflejar los porcentajes observados en la práctica clínica.

En la Tabla 3 se muestran las reacciones adversas informadas en ≥ 2% de los pacientes en estudios clínicos con control de placebo y con un nivel superior o igual al del placebo. Estos estudios tuvieron una duración del tratamiento de hasta 12 semanas.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 38 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

Tabla 3. Reacciones Adversas* Informadas por ≥ 2% de los Pacientes Tratados con **ROSUSTATIN®** y > que el Placebo en Estudios Controlados con Placebo (% de Pacientes)

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

*Reacciones adversas según término preferido por COSTART.

Otras reacciones adversas informadas en los estudios clínicos fueron dolor abdominal, mareos, hipersensibilidad (incluyendo rash, prurito, urticaria y angioedema) y pancreatitis. También se registraron las siguientes anormalidades de laboratorio: proteinuria positiva en tira reactiva y hematuria microscópica [ver *Advertencias y Precauciones]*; nivel elevado de creatina fosfoquinasa, transaminasas, glucosa, glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina; y anormalidades en la función tiroidea.

En el estudio METEOR, que incluyó 981 participantes tratados con rosuvastatina 40 mg (n=700) o placebo (n=281) con una duración media del tratamiento de 1,7 años, el 5,6% de los pacientes tratados con **ROSUSTATIN®** discontinuó debido a reacciones adversas, en comparación con el 2,8% de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron: mialgia, aumento de las enzimas hepáticas, cefalea y náuseas.

En la Tabla 4 se muestran las reacciones adversas informadas en ≥ 2% de los pacientes y con un nivel mayor o igual al del placebo.

Tabla 4. Reacciones Adversas* Informadas por ≥ 2% de los Pacientes Tratados con **ROSUSTATIN®** y > que el Placebo en el Estudio METEOR (% de pacientes)

Reacciones Adversas	**ROSUSTATIN 40 mg N=700**	**Placebo N=281**
Mialgia	12,7	12,1
Artralgia	10,1	7,1
Cefalea	6,4	5,3
Mareos	4,0	2,8
Creatina fosfoquinasa elevada en sangre	2,6	0,7
Dolor abdominal	2,4	1,8
†ALT >3 x límite superior de los valores normales	2,2	0,7

* Reacciones adversas según término preferido por MedDRA.

†Frecuencia registrada como valor anormal de laboratorio.

En el estudio JUPITER, 17.802 participantes fueron tratados con 20 mg de rosuvastatina (n = 8901) o placebo (n = 8901) con una duración media de 2 años. Un mayor porcentaje de pacientes tratados con rosuvastatina versus los pacientes tratados con placebo, 6,6 % y 6,2 %, respectivamente, discontinuaron la medicación del estudio debido a un evento adverso, independientemente de la causalidad con el tratamiento.

La mialgia fue la reacción adversa más frecuente que condujo a la discontinuación del tratamiento.

En JUPITER, hubo una frecuencia significativamente más alta de diabetes mellitus reportada en pacientes tomando rosuvastatina (2,8 %) versus pacientes tomando placebo (2,3 %). La

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 40 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

HbA1c promedio aumentó en forma significativa en el 0,1 % de los pacientes tratados con rosuvastatina en comparación con los pacientes tratados con placebo. El número de pacientes con HbA1c > 6,5 % al final del ensayo fue significativamente más alta en los pacientes tratados con rosuvastatina versus los pacientes tratados con placebo [ver *Advertencias y Precauciones*]. Las reacciones adversas reportadas en ≥ 2 % de los pacientes y a una tasa superior que con placebo se ilustran en la Tabla 5.

Tabla 5. Reacciones adversas* reportadas por ≥ 2 % de los pacientes tratados con **ROSUSTATIN®** y > placebo en el ensayo JUPITER (% de pacientes)

Reacciones adversas	**ROSUSTATIN 20 mg** **N=8901**	**Placebo** **N=8901**
Mialgia	7,6	6,6
Artralgia	3,8	3,2
Constipación	3,3	3,0
Náuseas	2,4	2,3

* Reacciones adversas emergentes del tratamiento por término preferido de MedDRA.

Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad:

En un estudio controlado de 12 semanas de duración en niños y en niñas después de la menarca, el perfil de seguridad y tolerabilidad de 5 a 20 mg diarios de **ROSUSTATIN®** fue en general similar al del placebo [ver *Uso en poblaciones especiales, Uso pediátrico*].

No obstante, las elevaciones de la creatina fosfosquinasa (CK por sus siglas en inglés) en suero > 10 x **LSN** se observaron más frecuentemente en los niños tratados con rosuvastatina en comparación con placebo. Cuatro de 130 (3 %) niños tratados con rosuvastatina (2 tratados con 10 mg y 2 tratados con 20 mg) tuvieron aumento de CK > 10 x **LSN,** en comparación con 0 de 46 niños tratados con placebo.

Experiencia posterior a la comercialización:

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de **ROSUSTATIN®** posterior a la aprobación de dicha droga: artralgia, insuficiencia hepática fatal y no fatal, hepatitis, ictericia, trombocitopenia, depresión, desordenes del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas) y ginecomastia. Dado que estas reacciones son informadas de manera voluntaria por una población cuyo tamaño se desconoce, no siempre es posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Ha habido reportes raros de miopatía necrotizante mediada por el sistema inmune asociada con el uso de estatina [ver *Advertencias y precauciones*].

Ha habido reportes raros post-comercialización de deterioro cognitivo (ej. amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas. Estos trastornos cognitivos han sido reportados para todas las estatinas. Generalmente, los reportes no son graves, y son reversibles con la discontinuación de las estatinas, con tiempos variables para el comienzo de los síntomas (1 día a años) y resolución de síntomas (medio a 3 semanas).

SOBREDOSIS:

No existe un tratamiento específico. En el caso de sobredosis, el paciente debe tratarse sintomáticamente y se deben implementar las medidas de soporte que se requiera. La hemodiálisis no aumenta de manera significativa el clearence de rosuvastatina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 41 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES:
Envases conteniendo 7, 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

CONSERVAR POR DEBAJO DE 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

País de procedencia: Estados Unidos
Elaborado en: IPR PHARMACEUTICALS, LP - CARR 188, Lote 17, San Isidro Industrial Park, PO BOX 1624, Canovanas, Puerto Rico, PR 00729, Estados Unidos
Acondicionamiento primario y secundario en: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.

Importado por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247 Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.617 Directora Técnica: Nélida De Benedetti – Farmacéutica.
Comercializado por: Química Montpellier S.A., Virrey Liniers 673, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

ROSUSTATIN es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT Nro.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.