DISPOSICIÓN Nº 7511

BUENOS AIRES, 30 OCT 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013263-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SINLIP / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSUVASTATINA 5 mg – 10 mg – 20 mg – 40 mg, aprobada por Certificado Nº 51.337.

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 y Circular Nº 4/13.

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 187 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 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada SINLIP / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSUVASTATINA 5 mg - 10 mg - 20 mg - 40 mg, aprobada por Certificado Nº 51.337 y Disposición Nº 1364/04, propiedad de la firma GADOR S.A., cuyos textos constan de fojas 94 a 117, 125 a 148 y 156 a 179, para los prospectos y de fojas 118 a 124, 149 a 155 y 180 a 186, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1364/04 los prospectos autorizados por las fojas 94 a 117 y la información para el paciente autorizada por las fojas 118 a 124, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

DISPOSICIÓN Nº 7511

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 51.337 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 rótulos y prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-013263-14-1

DISPOSICIÓN Nº 7511

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
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 7511 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 51.337 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GADOR S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SINLIP / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSUVASTATINA 5 mg – 10 mg – 20 mg – 40 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1364/04.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-007625-03-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición Nº 4192/10.	Prospectos de fs. 94 a 117, 125 a 148 y 156 a 179, corresponde desglosar de fs. 94 a 117. Información para el paciente de fs. 118 a 124, 149 a 155 y 180 a 186, corresponde desglosar de fs. 118 a 124.

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 GADOR S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 51.337 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 30 OCT 2014,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-013263-14-1

DISPOSICIÓN Nº 7511

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

751

ORIGINAL

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 118

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea esta información detenidamente antes de comenzar a tomar SINLIP®. Vuelva a leer la información para el paciente toda vez que le extiendan una nueva receta, ya que puede contener información nueva. Esta síntesis no incluye todo lo que hay que saber sobre SINLIP® y no reemplaza la charla que usted pueda tener con su médico sobre su enfermedad o tratamiento.

Los medicamentos son a veces prescriptos para otros propósitos que no están incluidos en la información para pacientes. No use SINLIP® para una condición que no le haya sido indicada. No entregue SINLIP® a otras personas, aun si tienen los mismos problemas médicos que Ud. tiene, ya que podría dañarlos.

Si tuviera alguna duda sobre SINLIP®, consulte con su médico. Sólo su médico podrá decirle si SINLIP® está indicado para usted.

¿Qué es SINLIP®?

SINLIP® es un medicamento de venta bajo receta que pertenece a un grupo de fármacos que reducen el colesterol, denominados estatinas. Junto con la dieta, SINLIP® disminuye el colesterol "malo" (C-LDL) y aumenta el colesterol "bueno" (C-HDL). Si el colesterol malo no se trata, pueden formarse depósitos grasos (placa) en las paredes de los vasos sanguíneos. Esta placa, acumulada a lo largo del tiempo, puede producir un estrechamiento de estos vasos. Esta es una de las causas más comunes de la enfermedad cardíaca. Al reducir los niveles de colesterol malo en su sangre, SINLIP® puede demorar la acumulación de placa en las paredes de los vasos sanguíneos.

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

Rosuvastatina ha demostrado reducir el riesgo de ataques cardíacos y de accidentes cerebrovasculares en los adultos de edad avanzada sin cardiopatía conocida. SINLIP® es para pacientes que no pueden controlar sus niveles de colesterol a través de ejercicio y dieta solamente. No se conoce si es seguro y efectivo en pacientes con dislipidemias de Fredrickson tipo I y V.

¿Qué es el Colesterol?

El colesterol es una sustancia grasa, también llamada lípido, que normalmente se encuentra presente en su torrente sanguíneo. Su organismo necesita una cierta cantidad de colesterol para funcionar correctamente. Pero un nivel alto de colesterol puede provocar problemas de salud. El C-LDL es llamado colesterol "malo" debido a que si usted tiene demasiado en su torrente sanguíneo puede convertirse en un problema para su salud y provocar enfermedades potencialmente graves. Al C-HDL se lo conoce como colesterol "bueno", debido a que ayuda a eliminar el exceso de colesterol.

Existen ciertos factores comunes de riesgo para la salud, tales como la diabetes, la presión arterial alta, el hábito de fumar, la obesidad, los antecedentes familiares de enfermedades cardíacas precoces y la edad, que pueden hacer que el control de su colesterol sea aún más importante.

¿Qué es la Ateroesclerosis?

La ateroesclerosis es la formación progresiva de placa en las arterias con el transcurso del tiempo. Una de las causas principales son los niveles altos de C-LDL. Otros factores de riesgo son los antecedentes familiares, la diabetes, la hipertensión o, si fuma o tiene sobrepeso, esto también contribuye a la formación de placa en las arterias. A menudo esta placa comienza a formarse en las arterias a comienzos de la edad adulta y empeora con el tiempo.

GADOR S.A.

GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

751

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 120

¿Cómo Funciona SINLIP®?

La mayor parte del colesterol que circula en su sangre se forma en el hígado. SINLIP® actúa reduciendo el colesterol de dos formas: SINLIP® bloquea una enzima del hígado, haciendo que produzca menos colesterol, y aumenta la captación y la degradación del colesterol ya presente en su sangre, por medio de hígado.

¿Quién no debe tomar SINLIP®?

No debe tomar SINLIP® si usted:

- está embarazada, piensa que puede estar embarazada o está planeando quedar embarazada. SINLIP® podría dañar a su bebé en gestación. Si usted queda embarazada, suspenda el tratamiento con SINLIP® y llame a su médico inmediatamente.
- está amamantando. SINLIP® puede pasar a la leche materna y podría dañar a su bebé. No se sabe si SINLIP® puede pasar a la leche materna por lo que Ud. y su doctor deberán decidir la mejor manera de alimentar a su bebé mientras tome SINLIP®.
- tiene problemas hepáticos.
- ha presentado una reacción alérgica a SINLIP® o es alérgico a alguno de sus componentes (ver prospecto del producto). No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de SINLIP® en pacientes pediátricos de menos de 10 años de edad o en niñas que no han empezado sus periodos menstruales.

¿Qué debo comentarle a mi médico antes de comenzar a tomar SINLIP®?

Coméntele a su médico si usted:

- tiene antecedentes de dolor o debilidad muscular.
- tiene 65 años o más

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

27

A.N.M.A.T. FOLIO 121 MESA DE ENTRADAS

- está embarazada, piensa que puede estar embarazada o está planeando quedar embarazada.
- está amamantando a su bebé.
- toma más de 2 vasos de alcohol por día.
- tiene problemas hepáticos.
- tiene problemas renales
- tiene problemas tiroideos
- es asiático o de origen asiático

Coméntele a su médico sobre todos los medicamentos que esté tomando o planeando tomar, incluidos los medicamentos de venta bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Algunos medicamentos pueden interactuar con SINLIP® y provocar efectos secundarios. Es especialmente importante que usted le informe a su médico si está tomando o planeando tomar algún fármaco para:

- el sistema inmunológico (ciclosporina)
- el colesterol/triglicéridos (gemfibrozil, fenofibrato, niacina o ácido nicotínico).
- anticoagular la sangre (warfarina)
- VIH / SIDA (inhibidores de la proteasa como lopinavir, ritonavir, fosamprenavir, tipranavir o atazanavir).
- el tratamiento de ciertos hongos (itraconazol, ketoconazol y fluconazol)
- para tratar la gota (colchicina)

Esté al tanto de todos los medicamentos que está tomando y sus indicaciones. Siempre es bueno controlar que tiene el medicamento correcto antes de retirarse de la farmacia y antes de tomar cualquier medicamento. Lleve una lista de sus medicamentos con usted para mostrársela a su médico.

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 122 MESA DE ENTRADAS

Si necesita concurrir a un hospital o someterse a una cirugía, infórmele a todos los profesionales de la salud que lo atiendan sobre todos los medicamentos que esté tomando.

¿Cómo debo tomar SINLIP®?

Tome SINLIP® exactamente como le indicó su médico. No modifique la dosis ni suspenda el tratamiento sin antes hablar con su médico, aunque se esté sintiendo bien.

Su médico podrá indicarle análisis de sangre para vigilar sus niveles de colesterol antes y durante el tratamiento con SINLIP®. Su dosis de SINLIP® podrá ser modificada en base a los resultados de estos análisis.

SINLIP® podrá tomarse en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Su médico deberá indicarle una dieta reductora de colesterol antes de recetarle SINLIP®. Siga con esta dieta durante el tratamiento con el medicamento.

Espere por lo menos 2 horas después de la toma de SINLIP® para tomar un antiácido que contenga una combinación de hidróxido de aluminio y magnesio.

Si olvidara tomar alguna dosis de SINLIP®, tómela en cuanto se acuerde. Sin embargo, **no tome 2 dosis de SINLIP® que no estén separadas por un intervalo de 12 horas**.

Si toma más SINLIP® del que debiera o una sobredosis, póngase en contacto con su médico o un Centro de Toxicología en forma inmediata o concurra al centro de urgencias más cercano.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SINLIP®?

Los efectos secundarios serios pueden incluir:

Problemas Musculares. Llame inmediatamente a su médico ante la aparición de dolor, sensibilidad o debilidad musculares de origen inexplicable, especialmente con presencia de fiebre. Estos pueden ser los primeros signos de un raro problema muscular que

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 123 DE ENTR

podría derivar en afecciones renales serias. El riesgo de problemas musculares es mayor en personas de 65 o más años de edad, o que ya tienen problemas tiroideos o renales. La probabilidad de desarrollar problemas musculares podrá aumentar si usted está tomando ciertos medicamentos junto con SINLIP® o si está tomando dosis altas de SINLIP®.

Problemas Hepáticos. Su médico podrá indicarle análisis de sangre antes de comenzar a tomar SINLIP® y durante el tratamiento ante la aparición de signos de posible daño hepático.

Los efectos secundarios más comunes pueden incluir:

Dolor de cabeza, dolores musculares, dolor abdominal, debilidad y náuseas. Efectos secundarios adicionales que se han reportado incluyen pérdida de memoria y confusión.

¿Cuáles son los Componentes de SINLIP®?

Principio Activo: Rosuvastatina cálcica.

Excipientes: Sinlip® 5: **Celulosa microcristalina, Poloxámero, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnésio, Opadry Y S -1 Blanco, Óxido de hierro rojo, Opaglós AG-7350, Crospovidona.**

Cada comprimido recubierto de **Sinlip®10, 20 y 40**: Ludipress, Poloxámero, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Óxido de hierro rojo, Opadry Y S-1-7003 Blanco, Opaglós AG 7350.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que

está en la Página Web de la ANMAT:

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

GADOR S.A.

GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9[illegible]

responde 0800-333-1234"

751

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 124

GADOR S.A.

GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

7511

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 94

ORIGINAL

Proyecto de prospecto interior de envase.

SINLIP®

ROSUVASTATINA 5 - 10 – 20 y 40 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta — Industria Argentina

COMPOSICION:

Cada comprimido recubierto de **Sinlip® 5** contiene:

Rosuvastatina cálcica.....5 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Poloxámero, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry Y S -1 Blanco, Óxido de hierro rojo, Opaglós AG-7350, Crospovidona..... c.s.

Cada comprimido recubierto de **Sinlip® 10** contiene:

Rosuvastatina cálcica..... 10 mg

Excipientes: Ludipress, Poloxámero, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Óxido de hierro rojo, Opadry Y S-1-7003 Blanco, Opaglós AG 7350 .....c.s.

Cada comprimido recubierto de **Sinlip® 20** contiene:

Rosuvastatina cálcica..... 20 mg

Excipientes: Ludipress, Poloxámero, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Óxido de hierro rojo, Opadry Y S-1- 7003 Blanco, Opaglós AG 7350.....c.s.

Cada comprimido recubierto de **Sinlip® 40** contiene:

Rosuvastatina cálcica..... 40 mg

Excipientes: Ludipress, Poloxámero, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Óxido de hierro rojo, Opadry Y S-1- 7003 Blanco, Opaglós AG .....c.s.

ACCION TERAPEÚTICA

SINLIP® (rosuvastatina cálcica), es un agente hipolipemiante, inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa.

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 95

INDICACIONES

Hiperlipidemia y Dislipidemia Mixta

SINLIP® está indicado como complemento de la dieta para reducir los niveles elevados de C-total, C-LDL, ApoB, C-noHDL y triglicéridos, y para aumentar los niveles de C-HDL en pacientes adultos con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta.

Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica(HFHe)

SINLIP® está indicado como complemento de la dieta para reducir los niveles de C-Total, C-LDL y ApoB en niños y niñas adolescentes por lo menos un año posmenarquia, de 10 – 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica si después de haber utilizado un tratamiento aceptable con dieta se encuentran presentes los siguientes valores: C-LDL > 190 mg/dl o > 160 mg/dl y existiere un antecedente familiar positivo de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura u otros dos o más factores de riesgo cardiovascular.

Hipertrigliceridemia.

SINLIP® está indicado como complemento de la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con hipertrigliceridemia

Disbetalipoproteinemia Primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III)

SINLIP® está indicado como complemento de la dieta para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III).

Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica.

SINLIP® está indicado como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (por ej., aféresis de LDL) o para su empleo solo, si dichos tratamientos para reducir el C-LDL, el C-total, y la ApoB en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica no se encuentran disponibles.

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 8957

A.N.M.A.T. FOLIO 96 MESA DE ENTRADAS

Retraso de la Progresión de la Ateroesclerosis

SINLIP® está indicado como complemento de la dieta para demorar la evolución de la ateroesclerosis en pacientes adultos como parte de una estrategia terapéutica para reducir los niveles de C-total y el C-LDL hasta alcanzar los niveles deseados.

Prevención Primaria de la Enfermedad Cardiovascular

En individuos sin evidencia clínica de cardiopatía coronaria, pero con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en base a una edad ≥ 50 años en los hombres y ≥ 60 años en las mujeres, proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCRas) ≥ 2 mg/l y la presencia de por lo menos otro factor de riesgo cardiovascular, por ej., hipertensión, C-HDL bajo, tabaquismo o antecedentes familiares de cardiopatía coronaria prematura, SINLIP® está indicado para: reducir el riesgo de accidente cerebrovascular; reducir el riesgo de infarto de miocardio; reducir el riesgo de cirugías de revascularización coronaria.

Limitaciones de uso

SINLIP® no se ha estudiado en pacientes con dislipidemias de Fredrickson tipo I y V.

ACCION FARMACOLOGICA

SINLIP® (rosuvastatina cálcica) es un agente hipolipemiante sintético de administración oral y es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima que limita la velocidad de conversión de la coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutaril en mevalonato, un precursor del colesterol. Estudios *in vivo* realizados en animales e *in vitro* en células cultivadas de animales y células humanas demostraron que la rosuvastatina posee una gran actividad de captación y selectividad en el hígado, el órgano diana para reducir el colesterol. Estudios *in vivo* e *in vitro* revelaron que la rosuvastatina produce sus efectos modificadores del perfil lipídico de dos maneras. En

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 97

primer lugar, aumenta la cantidad de receptores hepáticos de LDL sobre la superficie celular, mejorando la captación y el catabolismo de la LDL. En segundo lugar, la rosuvastatina inhibe la síntesis hepática de la VLDL, lo que reduce la cantidad total de partículas VLDL y LDL.

FARMACOCINETICA

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

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 98

total se produjo por vía renal, y el 72% por vía hepática. **Raza:** En un análisis farmacocinético poblacional no se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas entre los grupos de raza blanca, latina y negra. Sin embargo, estudios farmacocinéticos han demostrado un incremento de aproximadamente 2 veces en la mediana de exposición a rosuvastatina en pacientes asiáticos en comparación a controles caucásicos. **Género:** No se registraron diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina entre hombres y mujeres. **Geriatría:** No se registraron diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina entre la población geriátrica ($\geq$ 65 años) y la no geriátrica. **Disfunción Renal:** El deterioro renal leve a moderado (Clcr $\geq$30ml/min/1,73 m^2) no alteró las concentraciones plasmáticas de la rosuvastatina. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina aumentaron en grado clínicamente significativo (aproximadamente 3 veces) en pacientes con deterioro renal severo (CLcr <30ml/min/1,73 m^2) que no recibían hemodiálisis en comparación con sujetos sanos (CLcr >80ml/min/1,73 m^2).

Hemodiálisis: las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio dinámico de rosuvastatina en pacientes bajo hemodiálisis crónica fueron aproximadamente un 50% superiores en comparación con las de voluntarios sanos con función renal normal. **Insuficiencia Hepática:** en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica, las concentraciones de rosuvastatina aumentaron ligeramente. En pacientes con Child-Pugh A, la C_{max} y el AUC aumentaron un 60% y 5%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal. En pacientes con Child-Pugh B, la C_{max} y el AUC aumentaron un 100% y 21%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 99 MESA DE ENTRADAS

El rango posológico de SINLIP® es de 5 a 40 mg por vía oral una vez al día. La dosis inicial habitual es de 10-20 mg. SINLIP® puede administrarse en una sola toma en cualquier momento del día, junto o alejado de las comidas.

Se deberá comenzar el tratamiento con SINLIP® o cambiar de otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa, con la dosis inicial indicada de SINLIP® y recién después aumentar según la respuesta del paciente y objetivo terapéutico individualizado.

Luego de iniciar el tratamiento con SINLIP® o al aumentar la dosis, se deberán analizar los niveles lipídicos dentro de las 2 a 4 semanas, y ajustar la dosis de acuerdo a ello.

La dosis de 40 mg de SINLIP® deberá emplearse únicamente en aquellos pacientes que no hayan alcanzado el nivel de C-LDL deseado con la dosis de 20 mg.

Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica en Pacientes Pediátricos (10 a 17 Años de edad).

La dosis habitual de SINLIP® es de 5-20 mg/día y la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día. Las dosis deberán individualizarse según el objetivo terapéutico. Los ajustes posológicos se realizarán a intervalos de 4 semanas o más.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica

La dosis inicial recomendada de SINLIP® es de 20 mg una vez al día. La respuesta al tratamiento deberá evaluarse a partir de los niveles pre-aféresis de C-LDL.

Dosis en pacientes asiáticos

Se deberá considerar en los pacientes de origen asiático el inicio de SINLIP® con 5 mg una vez al día, debido a un incremento de las concentraciones de rosuvastatina. Tendrá que tenerse en cuenta la alta exposición sistémica cuando estos pacientes no estén adecuadamente controlados con dosis de hasta 20 mg/día.

Empleo con Ciclosporina, Lopinavir/Ritonavir o Atazanavir/Ritonavir

En pacientes bajo tratamiento con ciclosporina, la dosis de SINLIP® deberá limitarse a 5

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 106 MESA DE ENTRADAS

mg una vez al día en pacientes que reciben la combinación de lopinavir y ritonavir, de atazanavir y ritonavir, la dosis de SINLIP® deberá limitarse a 10 mg una vez al día.

Tratamientos Hipolipemiantes Concomitantes

El riesgo de efectos adversos musculoesqueléticos, podrá verse incrementado cuando SINLIP® se emplee en combinación con niacina o fibratos, por lo que se deberá considerar una reducción en la dosis de SINLIP® en este contexto Se deberá evitar la coadministración de SINLIP® con gemfibrozil debido a que su empleo concomitante aumenta la exposición a SINLIP®; si debiera emplearse esta combinación, la dosis de SINLIP® deberá limitarse a 10 mg una vez al día luego de iniciar con 5 mg una vez al día.

Posología en Pacientes con Disfunción Renal Severa

En pacientes con disfunción renal severa (CLcr<30 ml/min/1,73m^2) que no estén bajo hemodiálisis, el tratamiento con SINLIP® deberá comenzarse con 5 mg una vez al día, no debiéndose exceder los 10 mg diarios

CONTRAINDICACIONES

SINLIP® está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Se han informaron reacciones de hipersensibilidad, que incluyeron erupción, prurito, urticaria y angioedema con el uso de rosuvastatina; - Pacientes con hepatopatía activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de las enzimas hepáticas; - Mujeres embarazadas o con posibilidad de quedar embarazadas. Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa reducen la síntesis del colesterol, y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, la rosuvastatina podría provocar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. Además, no existe beneficio aparente derivado del tratamiento durante el embarazo, y la

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

M.N.M.A.T. FOLIO 101 MESA DE ENTRADAS

seguridad en mujeres embarazadas no ha sido establecida. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento, se le deberá advertir sobre el riesgo potencial para el feto y la falta de beneficios clínicos conocidos emergentes de la continuación de la terapéutica durante el embarazo; - Lactancia. Debido a que otro fármaco de esta clase pasa a la leche materna, y a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa poseen el potencial de provocar serias reacciones adversas en los lactantes, se deberá advertir a las mujeres que necesitan ser tratadas con SINLIP® que no amamanten a sus niños

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

Efectos Musculoesqueléticos

Con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluido rosuvastatina, se informaron casos de miopatía y rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria. Estos riesgos pueden presentarse con cualquiera de las dosis, pero aumentan con la dosis más alta (40 mg).

SINLIP® deberá indicarse con precaución en pacientes con factores predisponentes a la miopatía (por ej. edad ≥65 años, hipotiroidismo insatisfactoriamente tratado, disfunción renal).

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con SINLIP® podrá verse incrementado con la administración concomitante de otros agentes hipolipemiantes (fibratos o niacina), gemfibrozil, ciclosporina, lopinavir/ritonavir o atazanavir/ ritonavir. También se han reportado casos de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, cuando se usan concomitantemente inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina, con colchicina. Por lo tanto SINLIP® debe ser usado con precaución cuando se coadministre con colchicina. El tratamiento con SINLIP® deberá suspenderse si los niveles de creatina-cinasa se elevan sensiblemente o ante el diagnóstico o sospecha de miopatía. SINLIP® también deberá interrumpirse momentáneamente en aquellos

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 102 MESA DE ENTRADAS

pacientes que presenten signos o síntomas serios y agudos indicativos de miopatía o predisponentes al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ej. infección, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, traumatismos, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos, o convulsiones no controladas). Existen reportes de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM), una miopatía autoinmune, asociada al uso de estatinas. Se caracteriza por: debilidad muscular proximal y elevación sérica de creatina kinasa, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas; biopsia muscular con miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejoría con agentes inmunosupresores. Se deberá advertir a todos los pacientes que informen inmediatamente sobre cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, particularmente si cursa con malestar general o fiebre.

Anormalidades y Control de las Enzimas Hepáticas

Se recomienda controlar las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y si ocurren signos y síntomas de injuria hepática.

Con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluido rosuvastatina, se informó de aumentos de las aminotransferasas séricas (AST [TGO] o ALT [TGP]). En la mayoría de los casos, las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron o mejoraron durante la continuación de la terapéutica o después de una breve interrupción de la misma. Se informaron dos casos de ictericia, cuya relación con el tratamiento con rosuvastatina no pudo determinarse, los cuales se resolvieron después de la suspensión de la terapéutica. No se informaron casos de insuficiencia hepática o de enfermedad hepática irreversible en los estudios clínicos analizados.

Según un análisis combinado de estudios controlados contra placebo, el 1,1% de los pacientes tratados con rosuvastatina presentaron aumentos de las aminotransferasas séricas >3 veces el límite superior del rango normal (LSN) vs. el 0,5% de los pacientes

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 103 MESA DE ENTRADAS

que recibieron placebo.

SINLIP® deberá emplearse con precaución en pacientes que consumen grandes cantidades de alcohol y/o presentan antecedentes de enfermedad hepática crónica. La enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de las aminotransferasas, constituye una contraindicación para el empleo de SINLIP®.

Coadministración con Anticoagulantes Cumarínicos

Se deberá tener precaución cuando se administren anticoagulantes junto con SINLIP® debido a la potenciación de los anticoagulantes cumarínicos en prolongar el tiempo de protrombina/RIN. En pacientes que reciben este tipo de anticoagulantes y SINLIP® en forma concomitante, se deberá determinar el RIN antes de comenzar el tratamiento con SINLIP® y con suficiente frecuencia durante las primeras etapas del mismo para detectar cualquier alteración significativa en el RIN.

Proteinuria y Hematuria

En estudios clínicos con rosuvastatina, se informó que los pacientes tratados con esta droga presentaban hematuria microscópica y proteinuria positiva en tiras reactivas. Estos hallazgos fueron más frecuentes en pacientes que recibían 40 mg en comparación con dosis más bajas de rosuvastatina o de inhibidores de la HMG-CoA reductasa comparativos, si bien fueron generalmente transitorios y no se vieron asociados con un empeoramiento de la función renal. Aunque se desconoce la significación clínica de este hallazgo, se deberá considerar una reducción en la dosis en aquellos pacientes tratados con SINLIP® que presenten proteinuria y/o hematuria persistente de causa desconocida durante los análisis de orina periódicos.

Efectos Endocrinos

Con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluido rosuvastatina, se informaron aumentos en la HbA1c y en los niveles de glucemia en ayunas

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 104 MESA DE ENTRADAS

Si bien los estudios clínicos demostraron que rosuvastatina administrado en monoterapia no reduce la concentración plasmática basal de cortisol ni daña la reserva suprarrenal, se deberá tener precaución cuando se coadministre SINLIP® con agentes que puedan disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroideas endógenas, tales como el ketoconazol, la espironolactona y la cimetidina.

Mutagénesis, Carcinogénesis y Fertilidad

En un estudio de carcinogénesis de 104 semanas de duración realizado en ratas con dosis orales de 2, 20, 60 u 80 mg/kg/día administradas por sonda, la incidencia de pólipos uterinos estromales se vio significativamente aumentada en las hembras con 80 mg/kg/día a una exposición sistémica 20 veces superior a la exposición de seres humanos con 40 mg/día en base al AUC. Con dosis menores no se observó una mayor incidencia de pólipos.

En un estudio de carcinogénesis de 107 semanas de duración realizado en ratones que recibieron dosis orales de 10, 60, 200 mg/kg/día por sonda, se observó una mayor incidencia de adenoma/carcinoma hepatocelular con 200 mg/kg/día a exposiciones sistémicas 20 veces superiores a la exposición humana con 40 mg/día en base al AUC. No se observó una mayor incidencia de tumores hepatocelulares con dosis menores.

La rosuvastatina no resultó mutagénica ni clastogénica con o sin activación metabólica en la prueba de Ames con Salmonella typhimurium y Escherichia coli, el ensayo en linfoma de ratón, y el ensayo de aberraciones cromosómicas en células pulmonares de hamsters chinos. La rosuvastatina fue negativa en el ensayo de micronúcleos de ratón in vivo. En estudios de fertilidad en ratas con dosis orales de 5, 15, 50 mg/kg/día administradas por sonda, los machos fueron tratados durante 9 semanas antes y durante el apareamiento y las hembras fueron tratadas 2 semanas antes y durante el apareamiento hasta el día 7 de gestación. No se observó ningún efecto adverso sobre la

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 105 MESA DE ENTRADAS

fertilidad con 50 mg/kg/día (exposiciones sistémicas de hasta 10 veces la exposición humana con 40 mg/día en base al AUC). Se observaron células espermáticas gigantes en los testículos de perros tratados con 30 mg/kg/día de rosuvastatina durante un mes. Se observaron células espermáticas gigantes en monos que recibieron 30 mg/kg/día durante 6 meses, además de la vacuolación del epitelio tubular seminífero. En el perro, las exposiciones fueron de 20 veces y en el mono de 10 veces la exposición humana con 40 mg/día en base al área de superficie corporal. Se han observado hallazgos similares con otros agentes de esta clase.

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Ciclosporina

La ciclosporina aumentó significativamente la exposición a la rosuvastatina. Por lo tanto, en pacientes que reciben ciclosporina, el tratamiento con SINLIP® deberá limitarse a 5 mg una vez al día.

Gemfibrozil

El gemfibrozil aumentó significativamente la exposición a la rosuvastatina. Por lo tanto, deberá evitarse la coadministración de SINLIP® y gemfibrozil. Si se debiera emplear ambos agentes en forma concomitante, no exceder la dosis de 10 mg de SINLIP® una vez al día.

Inhibidores de la Proteasa

La coadministración de rosuvastatina con ciertos inhibidores de la proteasa administrados en combinación con ritonavir ejerce distintos efectos sobre la exposición a la rosuvastatina. Las combinaciones de inhibidores de la proteasa lopinavir/ritonavir y atazanavir/ritonavir aumentan la exposición a la rosuvastatina (AUC, por las siglas en inglés de Area Bajo la Curva de Concentración Plasmática-Tiempo) hasta tres veces. Con estas combinaciones, la dosis de SINLIP® deberá limitarse a 10 mg. Las

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

751
A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 106

combinaciones de tipranavir/ritonavir o de fosamprenavir/ritonavir alteran poco o no alteran la exposición a la rosuvastatina. Se deberá tener especial precaución cuando la rosuvastatina se coadministre con inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir.

Anticoagulantes Cumarínicos

Rosuvastatina aumenta significativamente el RIN en pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Por lo tanto, se deberá tener precaución cuando se administren anticoagulantes cumarínicos junto con SINLIP®. En pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos y SINLIP® en forma concomitante, se deberá determinar el RIN antes de comenzar el tratamiento con SINLIP® y con suficiente frecuencia durante las primeras etapas del mismo para detectar cualquier alteración significativa del RIN.

Niacina

El riesgo de efectos musculoesqueléticos puede verse aumentado cuando la rosuvastatina se emplea en combinación con niacina; se deberá considerar una reducción en la dosis de SINLIP® en este contexto.

Fenofibrato

Cuando rosuvastatina se coadministró con fenofibrato no se observó un aumento clínicamente significativo en el AUC de la rosuvastatina ni del fenofibrato. El beneficio sobre los niveles lipídicos derivado del empleo combinado de rosuvastatina y fibratos deberá evaluarse cuidadosamente contra los riesgos potenciales de esta combinación.

Colchicina

Se han reportado casos de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, cuando se usan concomitantemente inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina, con colchicina. Por lo tanto SINLIP® debe ser usado con precaución cuando se coadministre con colchicina.

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 107 MESA DE ENTRADA

EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo: Categoría X

SINLIP® está contraindicado en mujeres embarazadas o con posibilidad de quedar embarazadas. Normalmente, los niveles de colesterol y triglicéridos aumentan durante el embarazo, y los productos del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal. La ateroesclerosis es un proceso crónico y la suspensión de los agentes hipolipemiantes durante el embarazo ejercerían poco impacto sobre los resultados a largo plazo del tratamiento de la hiperlipidemia primaria. No existen, hasta el momento, estudios adecuados y bien controlados con rosuvastatina en mujeres embarazadas. Hubo informes aislados de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En un análisis retrospectivo de alrededor de 100 mujeres embarazadas expuestas a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muertes fetales/mortinatos no excedió a la esperada en la población general. Sin embargo, este estudio sólo fue capaz de excluir un riesgo tres a cuatro veces mayor de anomalías congénitas sobre la incidencia de fondo. En el 89% de estos casos, el tratamiento farmacológico comenzó antes del embarazo y se interrumpió durante el primer trimestre al detectarse el mismo. La rosuvastatina cruza la barrera placentaria en ratas y conejas. En las ratas, rosuvastatina no fue teratógeno a exposiciones sistémicas equivalentes a una dosis de 40 mg/día para seres humanos. Con 10-12 veces la dosis para seres humanos de 40 mg/día, se registró una menor supervivencia de las crías, menor peso fetal entre las crías hembra y osificación demorada. En conejas, la viabilidad de las crías disminuyó y la mortalidad materna aumentó con dosis equivalentes a la dosis humana de 40 mg/día. SINLIP® podría producir daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con SINLIP®, se le deberá

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.853.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 109 MESA DE ENTRADAS

advertir sobre el riesgo potencial para el feto y la falta de beneficios clínicos conocidos emergentes de la continuación de la terapéutica durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la rosuvastatina se excreta en la leche materna, pero sí lo hace una pequeña cantidad de otro fármaco de esta clase. En ratas, las concentraciones de rosuvastatina en la leche materna son tres veces superiores a los niveles plasmáticos; sin embargo, los niveles del fármaco en la leche materna de animales pueden no reflejar con exactitud los niveles maternos humanos. Debido a que otro fármaco de esta clase pasa a la leche materna, y dado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden producir reacciones adversas serias en los lactantes, se deberá recomendar a las mujeres que necesitan tratamiento con SINLIP® que no amamanten a sus hijos.

Empleo en Pediatría

La seguridad y eficacia de rosuvastatina en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica fue evaluada en un estudio clínico controlado de 12 semanas de duración, seguido por 40 semanas de tratamiento abierto. Los pacientes tratados con 5 mg, 10 mg y 20 mg diarios de rosuvastatina exhibieron un perfil de reacciones adversas generalmente similar al de los pacientes tratados con placebo. Si bien no todas las reacciones adversas identificadas en la población adulta se observaron en los estudios clínicos en niños y adolescentes, en esta población de pacientes se considerarán las mismas advertencias y precauciones que para los pacientes adultos. No se informó ningún efecto de rosuvastatina sobre el crecimiento, el peso, el índice de masa corporal (IMC) o la madurez sexual de pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad). Se asesorará a las adolescentes sobre el empleo de métodos anticonceptivos apropiados durante el tratamiento con SINLIP®. Rosuvastatina no ha sido investigado, hasta el momento, en estudios clínicos controlados en pacientes

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 6957

A.N.M.A.T. FOLIO 109 MESA DE ENTRADAS

prepúberes o pacientes de menos de 10 años de edad. No se han estudiado dosis de rosuvastatina superiores a 20 mg en la población pediátrica.

La experiencia en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigota se limita a 8 pacientes de 8 años de edad para arriba.

En un estudio farmacocinético tanto la C_{max} como la AUC de rosuvastatina, en 18 pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, fueron similares a los observados en sujetos adultos con las mismas dosis.

Empleo en Geriatría

No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre los sujetos que tenían 65 o más años de edad y los sujetos más jóvenes, de acuerdo a lo informado en los estudios clínicos con rosuvastatina, y ninguna otra experiencia clínica identificó diferencias en las respuestas exhibidas entre los pacientes añosos y los más jóvenes, pero tampoco se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos de mayor edad. Los pacientes geriátricos presentan mayor riesgo de miopatía, por lo que SINLIP® deberá emplearse con precaución en estos pacientes.

Disfunción Renal

La exposición a la rosuvastatina no se ve afectada por la disfunción renal leve a moderada (CLcr $\geq$30 ml/min/1,73 m^2); sin embargo, la exposición a la rosuvastatina aumenta en grado clínicamente significativo en pacientes con deterioro renal severo no sometidos a hemodiálisis. La dosis de SINLIP® deberá ajustarse en pacientes con disfunción renal severa (CLcr <30 ml/min/1,73 m^2) que no necesitan hemodiálisis.

Disfunción Hepática

SINLIP® está contraindicado en pacientes con hepatopatía activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de las enzimas hepáticas. La hepatopatía

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 110 MESA DE ENTRADA

alcohólica crónica aumenta la exposición a la rosuvastatina; SINLIP® deberá emplearse con precaución en estos pacientes.

Pacientes asiáticos

Estudios farmacocinéticos han demostrado un incremento de aproximadamente 2 veces en la mediana de exposición a rosuvastatina en pacientes asiáticos en comparación a controles caucásicos, por lo que deberá ajustarse la dosis en pacientes asiáticos.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en mayor detalle en otras secciones de este prospecto:

- Rabdomiólisis con mioglobinuria e insuficiencia renal aguda y miopatía (incluida miositis);
- Niveles anormales de enzimas hepáticas.

De la base de datos de estudios clínicos controlados llevados a cabo con rosuvastatina (controlados contra placebo o agentes activos) en 5.394 pacientes tratados durante un período medio de 15 semanas, el 1,4% de los pacientes suspendió el tratamiento por reacciones adversas. Las reacciones adversas que más llevaron a la suspensión prematura de la terapéutica y que fueron informadas en estudios clínicos con rosuvastatina fueron: Mialgia; dolor abdominal; náuseas.

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas (incidencia $\geq$2%) en base a estudios clínicos controlados llevados a cabo con rosuvastatina fueron:

Cefalea; mialgia; dolor abdominal; astenia; náuseas; constipación.

Otras reacciones adversas informadas en los estudios clínicos fueron dolor abdominal, mareos, hipersensibilidad (incluida erupción, prurito, urticaria y angioedema) y pancreatitis. También se informaron las siguientes anormalidades de laboratorio: hematuria microscópica y proteinuria positiva en tiras reactivas niveles elevados de

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 6957

A.N.M.A.T. FOLIO 1 MESA DE ENTRADAS

creatina-cinasa, aminotransferasas, glucosa, glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina; y disfunción tiroidea.

En el estudio METEOR, que incorporó 981 pacientes tratados con rosuvastatina 40 mg (n=700) o placebo (n=281) durante un período medio de 1,7 años, el 5,6% de los sujetos tratados con rosuvastatina versus el 2,8% de los que recibieron placebo suspendieron la terapéutica en forma prematura debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que más llevaron a la suspensión de los tratamientos fueron: mialgia, enzimas hepáticas elevadas, cefalea y náuseas.

Reacciones Adversas* Informadas por ≥2% de los Pacientes Tratados con rosuvastatina y > al Placebo en el Estudio METEOR (% de Pacientes)

Reacciones Adversas	**ROSUVASTATINA 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–cinasa sanguínea elevada	2,6	0,7
Dolor abdominal	2,4	1,8
†ALT >3 veces el límite superior del rango normal	2,2	0,7

GADOR S.A.

GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 5957

* Reacciones adversas por término preferente del diccionario MedDRA
† Frecuencia registrada como anormalidad de laboratorio

En el estudio JUPITER, 17.802 participantes se trataron con 20 mg de rosuvastatina (n = 8901) o placebo (8901) durante un período medio de 2 años. Un mayor porcentaje de pacientes tratados con rosuvastatina en comparación con los que recibieron placebo, 6,6% y 6,2%, respectivamente, suspendieron la medicación del estudio por una reacción adversa, independientemente de la causalidad del tratamiento. La mialgia fue la reacción adversa que más comúnmente llevó a la suspensión de la terapéutica.

En este mismo estudio, se informó una incidencia significativamente mayor de diabetes mellitus en pacientes bajo tratamiento con rosuvastatina (2,8%) versus los tratados con placebo (2,3%). El nivel medio de HbA1c se vio significativamente aumentado en un 0,1% en los pacientes tratados con rosuvastatina en comparación con los que recibieron placebo. La cantidad de pacientes con HbA1c > 6,5% al final del estudio fue significativamente superior en los pacientes tratados con rosuvastatina que con placebo.

Reacciones Adversas* Informadas por ≥2% de los Pacientes Tratados con rosuvastatina y > al Placebo en el Estudio JUPITER (% de Pacientes)

Reacciones Adversas	**ROSUVASTATINA 20 mg N=8901**	**Placebo (N=8901)**
Mialgia	7,6	6,6
Artralgia	3,8	3,2

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.853.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

751

A.N.M.A.T. FOLIO 113 MESA DE ENTRADAS

Constipación	3,3	3,0
Náuseas	2,4	2,3
* Reacciones adversas surgidas durante el tratamiento por término preferente del diccionario MedDRA		

Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad:

En un estudio controlado de 12 semanas de duración en varones y en niñas posmenarquia, se informó que el perfil de seguridad y tolerabilidad de rosuvastatina 5 a 20 mg diarios fue generalmente similar al del placebo. Sin embargo, se informaron elevaciones de la creatina-cinasa sérica > 10 veces el LSN con mayor frecuencia en los niños tratados con rosuvastatina que con placebo. Cuatro de 130 (3%) niños tratados con rosuvastatina (2 con 10 mg y 2 con 20 mg) registraron aumento de la creatina-cinasa > 10 veces el LSN en comparación con 0 de 46 niños que recibieron placebo.

Experiencia postcomercialización:

Las siguientes reacciones adversas se han identificado con el uso posterior a la aprobación de SINLIP®: falla hepática fatal y no fatal, hepatitis, ictericia, artralgia, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), trombocitopenia, depresión, neuropatía periférica y ginecomastia. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente de la población y con un tamaño incierto, no siempre es posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga. También se han reportado raramente miopatía necrotizante inmunomediada asociada al uso de estatinas. Además se han reportado raramente casos de deterioro cognitivo (pérdida de memoria, olvidos, amnesia, deterioro de la memoria, confusión). Estos problemas se reportaron con todas las estatinas, son generalmente no serios y

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

reversibles luego de la discontinuación de las mismas, de tiempo variable hasta el comienzo de los síntomas (desde 1 día hasta años) y resolución de los síntomas (3 semanas en promedio).

ESTUDIOS CLINICOS

Retraso de la Progresión de la Ateroesclerosis

En el estudio METEOR (*Measuring Effects on Intima Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin 40 mg*/Cuantificación de los Efectos sobre el Grosor Intima-Media: Evaluación de la Rosuvastatina 40 mg), se evaluó el efecto del tratamiento con rosuvastatina sobre la ateroesclerosis carotídea por ultrasonografía en modo B en pacientes con niveles elevados de C-LDL, bajo riesgo (riesgo de Framingham <10% a los 10 años) de desarrollo de arteriopatía coronaria sintomática y con ateroesclerosis subclínica según evidencia revelada por una carótida engrosada. En este estudio clínico doble-ciego, controlado contra placebo, 984 pacientes (de los cuales se analizaron 876) se asignaron en forma aleatoria en una relación de 5:2 a recibir rosuvastatina 40 mg o placebo una vez al día. Se emplearon los ultrasonogramas de las paredes carotídeas para determinar el indice anualizado de variación por paciente desde el nivel basal hasta completar los dos años en el grosor íntima-media carotídeo máximo promediado de 12 segmentos medidos. La diferencia estimada en la tasa de variación en el grosor íntima-media máximo analizado de las 12 zonas de la arteria carótida entre los pacientes tratados con rosuvastatina y placebo fue de –0,0145 mm/año (IC 95% -0,0196, -0,0093; p<0,0001).-El indice de variación anualizado vs. los valores basales en el grupo que recibió placebo fue de +0,0131 mm/año (p<0,0001), mientras que en el grupo que recibió rosuvastatina fue de -0,0014 mm/año (p=0,32).

A nivel de los pacientes individuales en el grupo tratado con rosuvastatina, el 52,1% de los pacientes demostró ausencia de progresión de la enfermedad (definida como un

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

A.N.M.A.T. FOLIO N° MESA DE ENTRADAS

índice de variación anualizado negativo) en comparación con el 37,7% de los pacientes del grupo de placebo.

Prevención Primaria de la Enfermedad Cardiovascular

En el estudio JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*/Justificación del Empleo de Estatinas en Prevención Primaria: Estudio de Intervención para Evaluar la Rosuvastatina), se evaluó el efecto de rosuvastatina sobre la manifestación de eventos cardiovasculares (CV) graves en 17.802 hombres (≥ 50 años) y mujeres (≥ 60 años) que no presentaban evidencia clínica de enfermedad cardiovascular y registraban niveles de C-LDL < 130 mg/dl (3,3 mmol/l) y de PCRas ≥ 2 mg/l. La población del estudio registraba un riesgo basal estimado de cardiopatía coronaria a los 10 años de 11,6% según los criterios de riesgo de Framingham e incluyó un alto porcentaje de pacientes con factores de riesgo adicionales, tales como hipertensión (58%), bajos niveles de C-HDL (23%), tabaquismo (16%) o antecedentes familiares de CC prematura (12%). Los participantes del estudio registraban una mediana basal de C-LDL de 108 mg/dl y de PCRas de 4,3 mg/l. Los participantes fueron asignados al azar a recibir placebo (n=8901) ó 20 mg de rosuvastatina una vez al día (n=8901) y fueron seguidos por un período medio de 2 años. El Comité de Vigilancia de Datos y Seguridad suspendió prematuramente el estudio debido a que el mismo reunió criterios predefinidos de terminación relacionados con la eficacia en sujetos tratados con rosuvastatina. El principal criterio de valoración fue un criterio compuesto que consistió en el tiempo trascurrido hasta la aparición del primer evento CV grave, a saber: muerte por causas CV, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por angina inestable o una intervención de revascularización coronaria.

GADOR S.A.

GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 116 ENTRADA

La rosuvastatina redujo significativamente el riesgo de eventos CV graves (252 eventos en el grupo de placebo vs. 142 eventos en el grupo que recibió rosuvastatina), con una reducción estadísticamente significativa (p<0,001) en el riesgo relativo del 44% y una reducción en el riesgo absoluto del 1,2% La reducción en el riesgo para el principal criterio de valoración fue homogéneo a través de los siguientes subgrupos predefinidos: edad, género, raza, tabaquismo, antecedentes familiares de CC prematura, índice de masa corporal y niveles de C-LDL, C-HDL y PCRas.

La rosuvastatina redujo significativamente el riesgo de infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y cirugías de revascularización coronaria. No se registraron diferencias significativas entre los grupos tratados con rosuvastatina y los que recibieron placebo respecto de las muertes por causas cardiovasculares u hospitalizaciones por angina inestable.

La rosuvastatina redujo significativamente el riesgo de infarto de miocardio (6 eventos fatales y 62 no fatales en los sujetos que recibieron placebo vs. 9 eventos fatales y 22 no fatales en los sujetos tratados con rosuvastatina) y el riesgo de accidente cerebrovascular (6 eventos fatales y 58 no fatales en los sujetos que recibieron placebo vs. 3 eventos fatales y 30 no fatales en los sujetos tratados con rosuvastatina).

En un análisis *post-hoc* de subgrupos de pacientes del Estudio JUPITER (n=1405; rosuvastatina=725, placebo=680) con PCRas ≥ 2 mg/l y ningún otro factor de riesgo tradicional (tabaquismo, TA ≥ 140/90 o bajo tratamiento con agentes antihipertensivos, bajos niveles de C-HDL) a excepción de la edad, después de ajustar por niveles altos de C-HDL, no se registró ningún beneficio terapéutico significativo con el tratamiento con rosuvastatina.

Al cabo de un año, la rosuvastatina aumentó el C-HDL y redujo el C-LDL, la PCRas, el colesterol total y los triglicéridos séricos (p<0,001 para todos versus placebo).

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 1 117

SOBREDOSIFICACION

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

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

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

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

Optativamente otros centros de Intoxicaciones".

PRESENTACIONES: envases conteniendo 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 100 y 500 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para Uso Exclusivo Hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Mantener el envase cerrado, a temperatura ambiente (entre 15ºC y 30ºC).

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI, Buenos Aires - Tel: 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°51.337

Fecha de última revisión: __/__

GADOR S.A.

GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957