



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-111523035-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-111523035-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. solicita la aprobación de un nuevo prospecto para la Especialidad Medicinal denominada TURBULINA 5 / ROSUVASTATINA, TURBULINA 10 / ROSUVASTATINA, TURBULINA 20 / ROSUVASTATINA; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – ROSUVASTATINA 5 mg, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – ROSUVASTATINA 10 mg, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – ROSUVASTATINA 20 mg; aprobada por Certificado N° 56.217.

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 N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TURBULINA 5 / ROSUVASTATINA, TURBULINA 10 / ROSUVASTATINA, TURBULINA 20 / ROSUVASTATINA; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – ROSUVASTATINA 5 mg, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – ROSUVASTATINA 10 mg, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – ROSUVASTATINA 20 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2022-16979171-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.217 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-111523035-APN-DGA#ANMAT

mb

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.04.12 11:07:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.12 11:07:25 -03:00

**Proyecto de Prospecto para profesionales
Industria Argentina**

**TURBULINA 5- 10 - 20
ROSUVASTATINA 5 mg- 10 mg – 20 mg
Comprimidos recubiertos
Venta Bajo Receta**

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

	TURBULINA 5	TURBULINA 10	TURBULINA 20
Rosuvastatina (como rosuvastatina calcica)	5 mg	10 mg	20 mg
Croscarmelosa sódica	6 mg	12 mg	24 mg
Poloxámero	3 mg	6 mg	12 mg
Alcohol polivinílico/dioxido de titanio/ PEG 3000/talco	2,95 mg	5,9 mg	11,8 mg
Indigo carmín, laca aluminica	0,05 mg	0,1 mg	0,2 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg	3 mg	6 mg
Lactosa/Povidona/Crospovidona	100 mg	200 mg	400 mg
c.s.p.			

ACCION TERAPEUTICA

Hipolipemiente. Inhibidor de HMG-CoA reductasa.

Código ATC: C10AA07

INDICACIONES

Adultos, adolescentes y niños de 6 años de edad o mayores con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como tratamiento complementario a la dieta cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, ejercicio, pérdida de peso) no ha sido adecuada.

La hipercolesterolemia familiar homocigótica en tratamiento combinado con dieta y otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si dichos tratamientos no son apropiados.



Prevención de la enfermedad cardiovascular:

Prevención de enfermedades cardiovasculares en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

ACCION FARMACOLOGICA

Rosuvastatina reduce el colesterol LDL elevado, colesterol total y triglicéridos y aumenta el colesterol HDL. También disminuye la ApoB, VLDL-CT; TG y aumenta la ApoA-I. rosuvastatina también reduce las relaciones LDL-C/HDL-C, CT/HDL-C.

Dentro de la primer semana del comienzo de la terapia con rosuvastatina se obtiene una respuesta terapéutica evidente y, aproximadamente a las dos semanas, se logra el 90% de la respuesta máxima.

La respuesta máxima usualmente se logra a las 4 semanas y posteriormente se mantiene.

Mecanismo de Acción

Rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a ácido mevalónico en un paso temprano que limita la velocidad de la biosíntesis del colesterol. El sitio de acción principal de rosuvastatina es el hígado, órgano fundamental para disminuir el colesterol.

La rosuvastatina aumenta el número de receptores hepáticos de LDL sobre la superficie de la célula, mejorando la captación y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo el número total de partículas VLDL y LDL.

FARMACOCINETICA

Las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se logran aproximadamente a las cinco horas de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 20%.

Rosuvastatina es absorbida en forma extensiva por el hígado, que es el sitio primario de síntesis de colesterol y depuración LDL-C. El volumen de distribución de rosuvastatina es de aproximadamente 134 litros. Aproximadamente el 90% de rosuvastatina está unida a las proteínas del plasma, principalmente a la albúmina.

Rosuvastatina posee un metabolismo limitado (aproximadamente 10%), principalmente al N-desmetil metabolito y el metabolito lactona. El metabolito N-desmetil es alrededor de un 50% menos activo que rosuvastatina, mientras que la forma de la lactona se considera



clínicamente inactiva. Rosuvastatina posee más del 90% de la actividad inhibidora de la reductasa HMG-CoA circulante.

Aproximadamente el 90% de rosuvastatina se excreta sin modificaciones a través de las heces y la parte restante es excretada a través de la orina. La vida media de eliminación es de aproximadamente 19 horas. Esta vida media de eliminación no aumenta con dosis más elevadas.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe someterse a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol que debe continuar durante el tratamiento. Las dosis debe ser individualizada de acuerdo con el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente empleando las guías de tratamiento actuales.

Turbulina se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Tratamiento de hipercolesterolemia

La dosis inicial recomendada es 5 ó 10 mg por vía oral, una vez al día tanto en pacientes que no hayan recibido estatinas como en pacientes que hayan sido tratados previamente con otro inhibidor de la HMGC_oA reductasa. En la elección de la dosis de inicio deberá tenerse en cuenta el nivel de colesterol del paciente y el posible riesgo cardiovascular, así como el riesgo potencial de reacciones adversas. Si fuera necesario, tras 4 semanas



puede aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel de dosis. Debido al aumento de notificaciones de reacciones adversas con la dosis de 40 mg en comparación con las dosis menores, solamente se considerará un ajuste final a la dosis máxima de 40 mg en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular (especialmente pacientes con hipercolesterolemia familiar) que no alcancen sus objetivos de tratamiento con 20 mg, y en los que se llevará a cabo un seguimiento rutinario. Se recomienda iniciar la dosis de 40 mg bajo la supervisión de un especialista.

Prevención de enfermedades cardiovasculares

En un estudio de la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, la dosis utilizada fue de 20 mg una vez al día.

Población pediátrica

Su uso en población pediátrica sólo debe llevarse a cabo por especialistas.

Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad (estadio <II-V de Tanner)

- En niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, la dosis habitual de inicio es de 5 mg diarios.
- En niños de 6 a 9 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-10 mg administrados por vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 10 mg en esta población.
- En niños de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-20 mg administrados por vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 20 mg en esta población.

Las dosis deben ajustarse de acuerdo con la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, tal y como figura en las recomendaciones pediátricas de tratamiento.

Los niños y adolescentes se deben someter a una dieta estándar específica para reducir el colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; esta dieta se debe mantener durante todo el tratamiento.

La experiencia en niños con hipercolesterolemia familiar homocigótica es limitada a un número pequeño de niños de edades de entre 8 y 17 años.

Las dosis de 40 mg no son recomendados para el uso en población pediátrica.

Niños menores de 6 años de edad:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia en el uso en niños menores de 6 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda administrar Turbulina en niños menores de 6 años de edad.



Uso en ancianos

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de rosuvastatina está contraindicado a cualquier dosis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No hubo aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con puntuaciones de 7 o menos en la escala de Child-Pugh. Sin embargo, sí se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes con puntuación de 8 y 9 en la escala de Child-Pugh. En estos pacientes debe considerarse la realización de una evaluación de la función renal. No existe experiencia en sujetos con valores de Child-Pugh superiores a 9. Rosuvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa.

Raza

Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático. En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en estos pacientes.

Polimorfismo genético

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

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes.

Tratamiento concomitante

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



posible, deben considerarse una medicación alternativa, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con rosuvastatina. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con rosuvastatina, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de rosuvastatina.

CONTRAINDICACIONES

Rosuvastatina está contraindicada:

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Efectos hepáticos

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina.



Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rhabdomiolisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rhabdomiolisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica (ver Interacciones) y se debe tener cuidado con el uso concomitante. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rhabdomiolisis asociada a rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40mg.

Medida de la Creatina quinasa

No deben medirse los niveles de creatina quinasa (CPK o CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5xLSN) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK >5xLSN, no se deberá iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rhabdomiolisis, tales como:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- edad > 70 años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver Posología, Interacciones y Farmacocinética)
- uso concomitante de fibratos.

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5xLSN) no se deberá iniciar el tratamiento.



Durante el tratamiento

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes.

En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son $\leq 5 \times \text{LSN}$), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada. Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMGCoA reductasa junto con derivados del ácido fibríco incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina y gemfibrozilo. El beneficio de adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato.

No se recomienda la combinación de rosuvastatina y ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que estaban recibiendo esta combinación (ver Interacciones).

No debe emplearse rosuvastatina en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas).



Raza

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

Inhibidores de la proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso de rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con inhibidores de la proteasa a menos que se ajuste la dosis de rosuvastatina (ver Posología e Interacciones).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con el uso de algunas estatinas, especialmente en tratamientos de larga duración (ver reacciones adversas). Puede incluir disnea, tos improductiva y deterioro general de la salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, se debe interrumpir el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase aumentan la glucosa sanguínea en algunos pacientes, con un aumento en el riesgo de diabetes en el futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia donde los cuidados convencionales para la diabetes son apropiados. Este riesgo, sin embargo, se ve compensado por la reducción del riesgo vascular con estatinas y por lo tanto no debe ser una razón para suspender el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, BMI>30kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser monitorizados desde un punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las directrices nacionales.

Reacciones adversas cutáneas graves



Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con rosuvastatina , incluido síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender el tratamiento con Turbulina inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS con el uso de Turbulina el tratamiento con Turbulina no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

Población pediátrica

El estudio del crecimiento lineal (estatura), peso, IMC (índice de masa corporal) y las características secundarias de la maduración sexual, según los estadios de Tanner en población pediátrica de 10 a 17 años de edad tratados con rosuvastatina se limita a un periodo de dos años. Tras un estudio de 2 años de duración con el tratamiento, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni maduración sexual. En un ensayo clínico de niños y adolescentes a los que se les administró rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK>10x LSN y aumento de los síntomas musculares tras el ejercicio o actividad física, más frecuentemente en comparación con los datos observados en los ensayos clínicos realizados en adultos.

Excipientes

Turbulina contiene lactosa.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS

Antagonistas de la Vitamina K. Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la titulación ascendente del dosaje de rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con antagonistas de la vitamina K, como warfarina, puede ocasionar un aumento del INR. La discontinuación o titulación descendente de



rosuvastatina puede ocasionar una disminución del INR. En ese caso, se recomienda realizar un monitoreo apropiado del INR.

Gemfibrozil. El uso concomitante de rosuvastatina con gemfibrozil ocasiona doble aumento de la C_{max} y el AUC de rosuvastatina. Se ha observado una elevada exposición sistémica a la rosuvastatina en sujetos que reciben gemfibrozil y rosuvastatina simultáneamente. Los pacientes que reciben esta combinación no deberían exceder una dosis de rosuvastatina 10 mg una vez al día.

Ciclosporina. Durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los niveles plasmáticos de rosuvastatina fueron en promedio 7 veces mayores que los observados en voluntarios sanos.

La administración concomitante con rosuvastatina y ciclosporina no afectó las concentraciones plasmáticas de ciclosporina.

Antiácido. La administración simultánea de rosuvastatina con una suspensión antiácida que contiene hidróxido de aluminio y magnesio ocasionó un aumento de aproximadamente el 50% en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido dos horas después de rosuvastatina. La importancia clínica de esta interacción aún no ha sido estudiada.

Enzimas del Citocromo P450. Los resultados de estudios in vitro e in vivo demostraron que rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, rosuvastatina es un sustrato pobre para esas isoenzimas. No se han observado interacciones entre rosuvastatina y cualquier fluconazol (un inhibidor de CYP2C y CYP3A4) o ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

Eritromicina. El uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina ocasionó una disminución del 20% en AUC (0-t) y del 30% en las C_{max} de rosuvastatina. Esta interacción pudo ser ocasionada por el aumento en la motilidad intestinal que provocó la eritromicina.

Anticonceptivos orales. El uso concomitante de rosuvastatina y un anticonceptivo oral produjo un aumento del 26% y 34% respectivamente en el AUC de etinilestradiol y norgestrel. Esos aumentos en los niveles plasmáticos deberían considerarse al seleccionar las dosis de anticonceptivos orales.

Ticagrelor: El uso concomitante de rosuvastatina y Ticagrelor puede ocasionar insuficiencia renal y puede afectar la excreción renal de Rosuvastatina, incrementando el riesgo de acumulación de Rosuvastatina. En algunos casos, la administración concomitante de Ticagrelor y Rosuvastatina llevó a una disminución de la función renal,



rabdomiólisis e incremento del valor de CPK (creatin fosfoquinasa). Se recomienda control con prueba de función renal y CPK mientras se utilicen Ticagrelor y Rosuvastatina en forma concomitante.

Otras medicaciones. No hubo interacción clínica importante con digoxina, fenofibrato, agentes antihipertensivos, agentes antidiabéticos y terapia de reemplazo hormonal.

Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. Al igual que con otras estatinas, se han notificado eventos relacionados con los músculos, incluyendo rabdomiólisis en la experiencia post-comercialización con rosuvastatina y ácido fusídico administrados conjuntamente.

Por tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina y ácido fusídico. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento con rosuvastatina si es posible. Si fuera inevitable, los pacientes deben estar vigilados estrechamente.

Población pediátrica: solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica.

Embarazo

TURBULINA no debería usarse durante el embarazo ya que la seguridad de rosuvastatina durante el embarazo aún no ha sido establecida.

Las mujeres en edad fértil deberían emplear medidas anticonceptivas apropiadas. Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son componentes esenciales para el desarrollo fetal, los riesgos potenciales de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa supera las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales brindan evidencia limitada de toxicidad reproductiva. Si una paciente queda embarazada durante el uso de este producto, deberá discontinuar el tratamiento inmediatamente. Rosuvastatina es excretada en la leche de las ratas.

No hay información con respecto a la excreción en la leche de humanos.

Lactancia

TURBULINA no debería usarse durante el embarazo o la lactancia ya que la seguridad de rosuvastatina durante el embarazo y en el amamantamiento aún no ha sido establecida.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de rosuvastatina sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, de acuerdo a sus propiedades



farmacodinámicas, no es probable que rosuvastatina afecte esta capacidad. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

Lista tabulada de las reacciones adversas

Basándose en los datos de los estudios clínicos y de la larga experiencia post comercialización la siguiente tabla presenta el perfil de reacciones adversas para la rosuvastatina. Las reacciones adversas enumeradas abajo se clasifican de acuerdo a la frecuencia y a la clase órgano sistema (SOC).

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia en: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), Muy raros ($\geq 1/10,000$), Frecuencia no conocida (no se puede establecer en función de los datos disponibles).

Tabla 2 Reacciones adversas basadas en datos de estudios clínicos y la experiencia post-comercialización

Clase órgano sistema	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raros	Muy raros	Desconocidos
<i>Trastornos de la Sangre y del sistema linfático</i>			Trombocitopenia		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.		
<i>Trastornos endocrinos</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Trastornos psiquiátricos</i>					Depresión



<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea, Mareos			Polineuropatía , pérdida dememoria	Neuropatía periférica Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>					Tos, Disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento, Náuseas, Dolor abdominal		Pancreatitis		Diarrea
<i>Trastornos hepato biliares</i>			Aumento de las transaminasas hepáticas	Hepatitis, Ictericia	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito, Rash y Urticaria			Síndrome de Stevens-Johnson Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia		Miopatía (incluyendo miositis) y Rabdomiolisis Síndrome similar al lupus, rotura muscular	Artralgia	Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario Trastornos tendinosos, en ocasiones complicados con ruptura.
<i>Trastornos renales y urinarios</i>				Hematuria	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>				Ginecomastia	



<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Astenia				Edema
	¹ La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de los factores de riesgo (glucemia en ayunas \geq 5.6 mmol/L, BMI>30kg/m ² , triglicéridos elevados, historia de hipertensión).				

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

Efectos renales: se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o **superior en <1% de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg.** Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento.

Tras revisar la información obtenida de ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización no se ha identificado una asociación entre proteinuria y enfermedad renal aguda o progresiva.

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

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

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



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

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con el uso de algunas estatinas:

disfunción sexual

Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento de larga duración.

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

Población pediátrica:

En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatinina $>10 \times \text{LSN}$ y aumento en la frecuencia de síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, en comparación con lo que se observó en adultos (ver sección 4.4). En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente se puede comunicar directamente con el laboratorio Microsules Argentina o con Farmacovigilancia de ANMAT.

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”



SOBREDOSIFICACION

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis. En este caso, el paciente debería ser tratado sintómicamente y se instaurarán las medidas de soporte necesarias. Se deberían monitorear la función hepática y los niveles de CK. No se sugiere realizar hemodiálisis.

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

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

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555”

“Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños”.

**CONSERVAR EN LUGAR SECO, PREFERENTEMENTE A TEMPERATURA
ENTRE 15 Y 30 °C, PROTEGER DE LA LUZ**

Presentación: Envases con 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Envases con 500 y 1000 comprimidos recubiertos "PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 56.217

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Provincia de Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

Lugar de Elaboración:

Fecha de última revisión:/...../.....



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPCTO PROD. TURBULINA 5 - TURBULINA 10 - TURBULINA 20 EX-2021-111523035- -
APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.22 11:41:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.22 11:41:36 -03:00