



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº

4635

BUENOS AIRES, **12 AGO 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010379-10-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ROSUVAST / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5mg – 10mg – 20mg – 40mg, aprobada por Certificado N° 51.203.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 239 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **4635**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ROSUVAST / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5mg – 10mg – 20mg – 40mg, aprobada por Certificado N° 51.203 y Disposición N° 6448/03, propiedad de la firma LABORATORIOS BAGO S.A., cuyos textos constan de fojas 3 a 22, 23 a 42 y 43 a 62.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6448/03 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 22, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - 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 N° 51.203 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4635

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010379-10-5

DISPOSICION N°

4635

js

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4635** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.203 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BAGO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6448/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006403-03-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1434/10.-	Prospectos de fs. 3 a 22, 23 a 42 y 43 a 62, corresponde desglosar de fs. 3 a 22.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS BAGO S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.203 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **12 AGO 2010**, del mes de de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-010379-10-5

DISPOSICIÓN N°

4635

DR. CARLOS CHIALE
 INTERVENTOR
 A.N.M.A.T.



ORIGINAL

4635



PROYECTO DE PROSPECTO

Rosuvast

Rosuvastatina

Comprimidos Recubiertos

Industria Estadounidense

Expendio Bajo Receta

Fórmula

<i>Cada comprimido recubierto contiene:</i>	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
Núcleo				
Rosuvastatina (como Rosuvastatina Cálcica)	5,00 mg	10,00 mg	20,00 mg	40,00 mg
Lactosa Monohidrato	93,08 mg	89,50 mg	179,00 mg	164,72 mg
Celulosa Microcristalina	31,02 mg	29,82 mg	59,64 mg	54,92 mg
Fosfato de Calcio	11,32 mg	10,90 mg	21,80 mg	20,00 mg
Crospovidona	7,50 mg	7,50 mg	15,00 mg	15,00 mg
Estearato de Magnesio	1,88 mg	1,88 mg	3,76 mg	3,76 mg
Cubierta				
Lactosa Monohidrato	1,80 mg	1,80 mg	3,60 mg	3,60 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,26 mg	1,26 mg	2,52 mg	2,52 mg
Triacetato de Glicerilo	0,36 mg	0,36 mg	0,72 mg	0,72 mg
Dióxido de Titanio	0,90 mg	1,06 mg	2,11 mg	2,11 mg
Óxido de Hierro Rojo	-	0,02 mg	0,05 mg	0,05 mg
Óxido de Hierro Amarillo	0,18 mg	-	-	-

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Rosuvast se indica para:

1- Hiperlipidemia y Dislipidemia Mixta:

Rosuvast está indicado como terapia adyuvante para la dieta con el objetivo de reducir

el colesterol total, colesterol-LDL, ApoB, colesterol-noHDL y triglicéridos elevados, y de aumentar el colesterol-HDL, en pacientes adultos con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta. Los agentes que alteran el nivel de lípidos deben utilizarse en combinación con una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol cuando la respuesta a la dieta y las intervenciones no farmacológicas han sido inadecuadas.

2- Pacientes Pediátricos de 10 a 17 años de edad con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica:

Rosuvast está indicado como complemento de la dieta para reducir el colesterol total, colesterol-LDL y los niveles de ApoB en adolescentes de sexo masculino y femenino, que se encuentran por lo menos 1 año después de la menarca, de 10-17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, si después de un ensayo adecuado con dieta, los siguientes resultados están presentes: colesterol-LDL > 190 mg/dl o > 160 mg/dl y hay antecedentes familiares positivos de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura o dos o más de otros factores de riesgo de ECV.

3- Hipertrigliceridemia:

Rosuvast está indicado como terapia adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con hipertrigliceridemia.

4- Disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III):

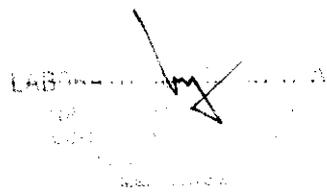
Rosuvast está indicado como terapia adyuvante de la dieta para el tratamiento de los pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III).

5- Hipercolesterolemia Familiar Homocigota:

Rosuvast está indicado para reducir el colesterol-LDL, colesterol total y ApoB en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica como un adyuvante a otros tratamientos reductores de lípidos (por ejemplo: aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles.

6- Retraso de la Progresión de la Aterosclerosis:

Rosuvast está indicado como terapia adyuvante de la dieta para retrasar la progresión de la aterosclerosis en pacientes adultos, como parte de una estrategia terapéutica a fin de disminuir el colesterol total y el colesterol-LDL hasta los niveles deseados.



7- Prevención de eventos cardiovasculares:

En pacientes adultos con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular arterioesclerótica, en base a la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular tales como un nivel elevado de Proteína C Reactiva de alta sensibilidad (PCRas), edad (≥ 50 años en hombres y ≥ 60 años en mujeres), hipertensión, colesterol-HDL bajo, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad cardíaca coronaria prematura, **Rosuvast** está indicado para reducir la mortalidad total y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, angina inestable o revascularización arterial).

Limitaciones de uso

Rosuvast no ha sido estudiado en dislipidemias de Fredrickson tipos I y V.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Mecanismo de Acción

Rosuvast es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante en la conversión de la coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutaril en mevalonato, un precursor para el colesterol. Los estudios *in vivo* realizados en animales, los estudios *in vitro* en células cultivadas de animales y humanos han demostrado que **Rosuvast** tiene una alta captación y selectividad para actuar en el hígado, órgano objetivo de la terapia para reducir el colesterol. En estudios *in vivo* e *in vitro*, **Rosuvast** produce sus efectos modificadores del perfil lipídico de dos maneras. En primer lugar, aumenta la cantidad de receptores LDL hepáticos sobre la superficie celular, mejorando la captación y catabolismo de LDL. En segundo lugar, **Rosuvast** inhibe la síntesis hepática de VLDL, por lo cual reduce la cantidad total de partículas VLDL y LDL.

Farmacocinética

Absorción: En estudios de farmacología clínica llevados a cabo en el hombre, las concentraciones plasmáticas máximas de Rosuvastatina se logran aproximadamente después de 3 a 5 horas de la administración oral. Tanto la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) como el área bajo la curva de concentración plasmática *versus* tiempo (ABC)



LABORATORIO
NACIONAL
DE FARMACOS
Y BIOTECNOLOGÍA
S.A.
BOGOTÁ, COLOMBIA



ORIGINAL

4635



aumentaron, aproximadamente, en forma proporcional a la dosis de Rosuvastatina. La biodisponibilidad absoluta de Rosuvastatina es de aproximadamente el 20%.

La administración de **Rosuvast** con alimentos no afecta el ABC de Rosuvastatina.

Las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina no difieren después de la administración de Rosuvastatina por la noche o por la mañana.

Distribución: El volumen medio de distribución en estado de equilibrio de Rosuvastatina es de alrededor de 134 litros. Rosuvastatina se une en un 88% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. La unión es reversible e independiente de las concentraciones plasmáticas.

Metabolismo: Rosuvastatina no es extensamente metabolizada; aproximadamente el 10% de una dosis radiomarcada se recupera como metabolito. El metabolito principal es N-desmetil-Rosuvastatina, que se forma principalmente por el citocromo P450 2C9, y los estudios in vitro han demostrado que N-desmetil Rosuvastatina tiene aproximadamente un sexto a la mitad de la actividad inhibitoria de Rosuvastatina sobre la HMG-CoA reductasa. En total, la Rosuvastatina inmodificada representa más del 90% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa plasmática.

Excreción: Después de la administración oral, Rosuvastatina y sus metabolitos se excretan principalmente en las heces (90%). La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de Rosuvastatina es de aproximadamente 19 horas. Después de una dosis intravenosa, aproximadamente el 28% del *clearance* corporal total fue a través de la vía renal, y el 72% a través de la vía hepática.

Poblaciones especiales

Sexo: No se hallaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina entre hombres y mujeres.

Raza: Un análisis farmacocinético de la población no reveló diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre los grupos caucásicos, hispanos, y negros o afrocaribeños. Sin embargo, estudios farmacocinéticos, muestran un aumento de aproximadamente dos veces la exposición promedio (ABC y $C_{m\acute{a}x}$) en sujetos asiáticos cuando se compara con un grupo de control caucásico.

Pacientes geriátricos: No hubo diferencias en las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina entre las poblaciones geriátricas y no geriátricas (edad ≥ 65 años).

Insuficiencia renal: El deterioro renal leve a moderado (*clearance* de creatinina [ClCr] ≥ 30 ml/min/1,73m²) no tuvo influencia sobre la concentración plasmática de Rosuvastatina. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina aumentaron a un grado clínicamente significativo (aproximadamente 3 veces) en pacientes con deterioro renal severo (ClCr < 30 ml/min/1,73m²) que no recibían hemodiálisis en comparación con sujetos sanos (ClCr > 80 ml/min/1,73m²).

Hemodiálisis: Las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina en el estado estable en pacientes con hemodiálisis crónica fueron aproximadamente 50% más elevadas en comparación con sujetos voluntarios sanos con función renal normal.

Insuficiencia hepática: En pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica, las concentraciones de Rosuvastatina aumentaron modestamente. En pacientes con enfermedad de Child-Pugh A, la C_{máx} y el ABC aumentaron en un 60% y 5%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal. En pacientes con enfermedad de Child-Pugh B, la C_{máx} y el ABC aumentaron en un 100% y 21%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal.

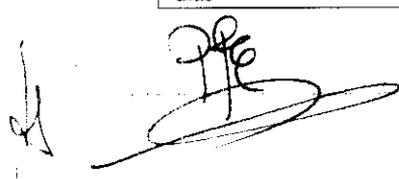
Interacciones Medicamentosas

Citocromo P450 3A4

El *clearance* de Rosuvastatina no depende del metabolismo mediado por el citocromo P450 3A4 en un grado clínicamente significativo.

Tabla 1. Efecto de los Fármacos Coadministrados sobre la Exposición Sistémica a la Rosuvastatina

Fármaco coadministrado y régimen de dosificación	Rosuvastatina		
	Dosis (mg)*	Cambio en el ABC**	Cambio en la C _{máx} **
Ciclosporina – dosis estable requerida (75 mg – 200 mg dos veces por día)	10 mg por día durante 10 días	↑ 7 veces [†]	↑ 11 veces [†]
Gemfibrozil 600 mg dos veces por día durante 7 días	80 mg	↑ 1,9 veces [†]	↑ 2,2 veces [†]
Combinación de lopinavir/ ritonavir 400 mg/100 mg dos veces por día durante 10 días	20 mg por día durante 7 días	↑ 2 veces [†]	↑ 5 veces [†]




LABORATORIO BAGÓ S.A.
 Calle 100 No. 100-100
 Bogotá, D.C. - Colombia
 Teléfono: (57) 311 2111

Fármaco coadministrado y régimen de dosificación	Rosuvastatina		
	Dosis (mg)*	Cambio en el ABC**	Cambio en la C _{máx} **
Combinación de atazanavir / ritonavir de 300 mg / 100 mg, 1 / día durante 10 días	10 mg	↑ 3 veces †	↑ 7 veces †
Combinación de tipranavir / ritonavir de 500 mg / 200 mg, 2 / día durante 11 días	10 mg	↑ 26 %	↑ 2 veces
Fosamprenavir / ritonavir 700 mg / 100 mg, 2 / día durante 7 días	10 mg	↑ 8 %	↑ 45 %
Fenofibrato 67 mg tres veces por día durante 7 días	10 mg	↑ 7%	↑ 21%
Antiácido combinado de hidróxido de magnesio y aluminio Administrado simultáneamente Administrado con un intervalo de 2 horas	40 mg 40 mg	↓ 54% [†] ↓ 22%	↓ 50% [†] ↓ 16%
Eritromicina 500 mg cuatro veces por día durante 7 días	80 mg	↓ 20%	↓ 31%
Ketoconazol 200 mg dos veces por día durante 7 días	80 mg	↑ 2%	↓ 5%
Itraconazol 200 mg por día durante 5 días	10 mg 80 mg	↑ 39% ↑ 28%	↑ 36% ↑ 15%
Fluconazol 200 mg por día durante 11 días	80 mg	↑ 14%	↑ 9%

* Dosis única a menos que se indique lo contrario.

** Cociente medio (con/sin fármaco administrado en forma concomitante y sin cambio = 1 vez) o % de cambio (con/sin fármaco administrado en forma concomitante y sin cambio = 0 %); los símbolos ↑ y ↓ indican el aumento y la disminución de la exposición, respectivamente.

† Clínicamente significativo (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Tabla 2. Efecto de la Coadministración de la Rosuvastatina sobre la Exposición Sistémica a Otros Fármacos

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

EE = etinil estradiol, NG = norgestrel

*Efectos farmacodinámicos clínicamente significativos (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

POSOLOGÍA DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

El rango de dosis de **Rosuvast** es de 5 a 40 mg por vía oral una vez por día.



ORIGINAL



La dosis inicial habitual es de 10-20 mg.

Rosuvast puede administrarse como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Al iniciar el tratamiento con **Rosuvast** o al pasar desde otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa a éste, primero se debe usar la dosis inicial apropiada de **Rosuvast** y sólo después se la debe titular según la respuesta del paciente y el objetivo particular de la terapia.

Luego del inicio o del ajuste de la dosis de **Rosuvast**, los niveles de los lípidos deben ser analizados dentro de las 2 a 4 semanas y la dosis debe ser ajustada en consecuencia.

La dosis de 40 mg de **Rosuvast** sólo se debe utilizar para aquellos pacientes que no alcanzan el nivel objetivo de colesterol-LDL con la dosis de 20 mg (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

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

El rango de dosis habitual de **Rosuvast** es de 5-20 mg/día; la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día (las dosis superiores a los 20 mg no han sido estudiadas en esta población de pacientes). Las dosis deben ser individualizadas de acuerdo con el objetivo recomendado de la terapia (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES” e “INDICACIONES”). Los ajustes se deben realizar a intervalos de 4 semanas o más.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: La dosis inicial recomendada de **Rosuvast** es de 20 mg una vez al día. La respuesta a la terapia debe ser estimada a partir de niveles de pre-aféresis de colesterol-LDL.

Dosis en pacientes asiáticos: El inicio de la terapia debería realizarse con **Rosuvast** 5 mg una vez al día.

Uso con Ciclosporina o Lopinavir/Ritonavir o Atazanavir/Ritonavir: En pacientes que toman ciclosporina la terapia debe limitarse a **Rosuvast** 5 mg una vez al día. En pacientes que toman una combinación de lopinavir y ritonavir o atazanavir y ritonavir, la dosis de **Rosuvast** se debe limitar a 10 mg una vez por día. (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” e “INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS”).

Terapia concomitante reductora de lípidos: El riesgo de sufrir efectos musculoesqueléticos puede aumentar cuando se usa **Rosuvast** en combinación con niacina o fenofibrato; en este caso se debe considerar una reducción de la dosis de **Rosuvast**. El tratamiento en combinación con gemfibrozil debe evitarse debido a un aumento en la exposición de **Rosuvast** con el uso concomitante. Si **Rosuvast** se usa en combinación con gemfibrozil, la dosis de **Rosuvast** se debe limitar a 10 mg una vez al día (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” e “INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS”).

Dosis en pacientes con insuficiencia renal severa: Para pacientes con deterioro renal severo ($\text{ClCr} < 30\text{ml/min/1,73m}^2$) que no estén recibiendo hemodiálisis, la dosis inicial de **Rosuvast** debe ser de 5 mg una vez al día y no debe exceder los 10 mg una vez al día.

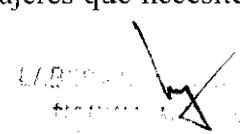
CONTRAINDICACIONES

Rosuvast está contraindicado en las siguientes condiciones:

- » Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este producto. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con **Rosuvast**, incluidos erupción, prurito, urticaria y angioedema.
- » Pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de los niveles de transaminasas hepáticas.

Embarazo: Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, pueden causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada. No existe un beneficio evidente de la terapia durante el embarazo, y no se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. Si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo este fármaco, se debe discontinuar la terapia de inmediato y se le debe informar sobre el peligro potencial para el feto y la falta de beneficio clínico conocido con el uso continuado durante el embarazo.

Lactancia: Dado que otros fármacos de esta clase pasan a la leche materna y que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tienen el potencial de causar reacciones adversas graves en los lactantes, se les debe advertir a las mujeres que necesiten ser tratadas con **Rosuvast** que no amamenten.



hipotiroidismo tratado inadecuadamente. El riesgo de sufrir miopatía durante el tratamiento con **Rosuvast** puede aumentar con la administración concurrente de algunas otras terapias reductoras de lípidos (fibratos o niacina), gemfibrozil, ciclosporina o lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir (ver “POSOLOGÍA DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN” e “INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS”).

El tratamiento con **Rosuvast** se debe discontinuar si se observan niveles marcadamente elevados de creatina quinasa (CK), o si se diagnostica o se sospecha una miopatía. La terapia con **Rosuvast** también debe ser transitoriamente discontinuada en cualquier paciente que presente una condición aguda, seria, indicativa de miopatía o con predisposición al desarrollo de insuficiencia renal debida a rabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos, o convulsiones no controladas).

Se debe advertir a los pacientes que informen de inmediato el dolor, la sensibilidad o la debilidad muscular inexplicable, particularmente si está acompañado por malestar o fiebre.

Anticoagulantes cumarínicos concomitantes: Es necesario tener precaución cuando se administran anticoagulantes junto con **Rosuvast** debido a la potenciación de los anticoagulantes tipo cumarina para prolongar el tiempo de protrombina/ Razón Internacional Normalizada (RIN). En los pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y **Rosuvast** de manera concomitante, se debe determinar la RIN antes de iniciar el tratamiento con **Rosuvast** y con una frecuencia suficiente durante los primeros tiempos de la terapia, a fin de asegurar que no se produzca una significativa alteración de la RIN (ver “INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS”).

Proteinuria y Hematuria: En el programa de estudios clínicos de Rosuvastatina, se observó proteinuria positiva con tira reactiva y hematuria microscópica entre los pacientes tratados con Rosuvastatina. Este hallazgo fue más frecuente en los pacientes que tomaban Rosuvastatina 40 mg que en aquellos que tomaron menores dosis de Rosuvastatina o en aquellos que tomaron otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, aunque por lo general estos eventos fueron transitorios y no se asociaron con el empeoramiento de la función renal. Si bien se desconoce la importancia clínica de este hallazgo, se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes tratados con



Rosuvast que presentan proteinuria y/o hematuria persistentes inexplicables durante la evaluación rutinaria de orina.

Efectos endocrinos: Con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo **Rosuvast**, se han reportado aumentos de los niveles de HbA1c y de glucosa sérica en ayunas (Ver "REACCIONES ADVERSAS"). Si bien los estudios clínicos han demostrado que **Rosuvast** como fármaco único no reduce la concentración plasmática basal de cortisol ni deteriora la reserva adrenal, se debe tener cuidado si se administra **Rosuvast** concomitantemente con fármacos que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroideas endógenas tales como el ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Efectos teratogénicos

Rosuvast está contraindicado en mujeres embarazadas o que pudieran quedar embarazadas. El colesterol y los triglicéridos séricos aumentan durante un embarazo normal, y los productos del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal. La aterosclerosis es un proceso crónico, y la discontinuación de los fármacos reductores de lípidos durante el embarazo debe tener un impacto menor en los resultados a largo plazo de la terapia contra la hiperlipidemia primaria (ver "CONTRAINDICACIONES").

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





ORIGINAL



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

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

Lactancia

Se desconoce si la Rosuvastatina es excretada en la leche humana, pero una pequeña cantidad de otro fármaco de esta clase pasa a la leche materna. En ratas, las concentraciones de Rosuvastatina en la leche materna son tres veces mayores que los niveles en plasma; sin embargo, los niveles de fármaco en la leche materna en animales no reflejan con precisión los niveles en la leche materna humana. Dado que otros fármacos de esta clase pasan a la leche humana y que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tienen el potencial de causar reacciones adversas serias en los lactantes, se les debe advertir a las mujeres que necesitan ser tratadas con **Rosuvast** que no amamenten (ver CONTRAINDICACIONES).

Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia de Rosuvastatina en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica fueron evaluadas en un ensayo clínico controlado de 12 semanas de duración seguidas por 40 semanas de exposición abierta. Los pacientes tratados con 5 mg, 10 mg y 20 mg diarios de Rosuvastatina tuvieron un perfil de experiencias adversas en general similar al de los pacientes tratados con placebo, (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Aunque no todas las reacciones adversas identificadas en la población adulta han sido observadas en ensayos clínicos en niños y pacientes adolescentes, se deben considerar las mismas advertencias y precauciones que en los adultos para los niños y adolescentes. No hubo efecto detectable de Rosuvastatina sobre el crecimiento, el peso, el IMC (índice de masa corporal) o la maduración sexual

en pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad). A las adolescentes de sexo femenino se les debe aconsejar sobre los métodos anticonceptivos apropiados mientras se encuentren en tratamiento con Rosuvastatina (ver "USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS"). Rosuvastatina no ha sido estudiado en ensayos clínicos controlados involucrando pacientes prepúberes o en pacientes menores de 10 años de edad. Las dosis de Rosuvastatina superiores a los 20 mg no han sido estudiadas en la población pediátrica. La experiencia de tratamiento con Rosuvastatina en la población pediátrica se limita a 8 pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigota. Ninguno de estos pacientes tenía menos de 8 años de edad. En un estudio farmacocinético, 18 pacientes (9 niños y 9 niñas) de 10 a 17 años de edad con Hipercolesterolemia Familiar heterocigota recibieron dosis orales únicas y múltiples de Rosuvastatina. Tanto la $C_{\text{máx}}$ como el ABC de la Rosuvastatina fueron similares a los valores observados en sujetos adultos a quienes se les administró las mismas dosis.

Uso Geriátrico

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

Los pacientes geriátricos tienen mayor riesgo de sufrir miopatías y **Rosuvast** se debe prescribir con precaución a dichos pacientes (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES, Acción Farmacológica").

Insuficiencia renal

La exposición a la Rosuvastatina no se ve influenciada por el deterioro renal leve a moderado ($\text{ClCr} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$); sin embargo, la exposición a la Rosuvastatina aumenta en grado clínicamente significativo en los pacientes con deterioro renal severo que no reciben hemodiálisis.

La dosificación de **Rosuvast** se debe ajustar en los pacientes con deterioro renal severo ($\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) que no requieren hemodiálisis (ver



ORIGINAL



“POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”,
“ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “CARACTERÍSTICAS
FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES, Acción Farmacológica”).

Insuficiencia hepática

Rosuvast está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir aumentos persistentes y sin explicación de los niveles de las transaminasas hepáticas. Se sabe que la enfermedad hepática crónica por alcohol aumenta la exposición a la Rosuvastatina; **Rosuvast** debe ser administrado con precaución en estos pacientes (ver “CONTRAINDICACIONES”, “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES, Acción Farmacológica”).

Pacientes Asiáticos

Los estudios farmacocinéticos han demostrado un aumento aproximado de 2 veces en la exposición media a la Rosuvastatina en sujetos asiáticos en comparación con los controles caucásicos.

La dosificación de **Rosuvast** se debe ajustar en los pacientes asiáticos (ver “POSOLOGÍA DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”, “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES, Acción Farmacológica”).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Ciclosporina: La ciclosporina aumentó significativamente la exposición a la Rosuvastatina. Por lo tanto, en pacientes que toman ciclosporina, la terapia debe limitarse a **Rosuvast** 5 mg una vez por día (ver “POSOLOGÍA DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”, “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES, Acción Farmacológica”).

Gemfibrozil: El gemfibrozil aumentó significativamente la exposición a la Rosuvastatina. Por lo tanto, debe evitarse la terapia combinada con **Rosuvast** y gemfibrozil. Si se emplea, no exceder los 10 mg de **Rosuvast** una vez por día (ver “POSOLOGÍA DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”,

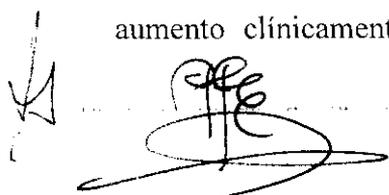
“ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES, Acción Farmacológica”).

Inhibidores de la proteasa: La administración concomitante de Rosuvastatina con ciertos inhibidores de la proteasa administrados en combinación con ritonavir posee diferentes efectos sobre la exposición de Rosuvastatina. Las combinaciones de inhibidores de la proteasa lopinavir/ritonavir y atazanavir/ritonavir aumenta la exposición a Rosuvastatina (ABC) hasta tres veces (ver la Tabla 1 “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES, Farmacocinética”). Para estas combinaciones la dosis de **Rosuvast** debe limitarse a 10 mg. La combinación de tipranavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir produce un pequeño o ningún cambio en la exposición a Rosuvastatina. Se debe tener precaución cuando se administra Rosuvastatina en forma concomitante con inhibidores de la proteasa dados en combinación con ritonavir (ver “POSOLOGÍA DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”, “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES, Acción Farmacológica”).

Anticoagulantes Cumarínicos: **Rosuvast** aumentó significativamente el RIN en pacientes que recibían anticoagulantes cumarínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar anticoagulantes cumarínicos junto con **Rosuvast**. En pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y **Rosuvast** de manera concomitante, se debe determinar el RIN antes de iniciar el tratamiento con **Rosuvast** y con suficiente frecuencia durante los primeros tiempos de la terapia a fin de asegurar que no se produzca una significativa alteración del RIN (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES, Acción Farmacológica”).

Niacina: El riesgo de sufrir efectos musculoesqueléticos puede aumentar cuando se usa **Rosuvast** en combinación con niacina; en estos casos se debe considerar una reducción de la dosis de **Rosuvast** (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Fenofibrato: Cuando se coadministró **Rosuvast** con fenofibrato, no se observó un aumento clínicamente significativo en el ABC de Rosuvastatina o fenofibrato. El



beneficio de otras alteraciones en los niveles de lípidos mediante el uso combinado de **Rosuvast** con fibratos se debe considerar cuidadosamente en función de los potenciales riesgos de esta combinación (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES, Acción Farmacológica”).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

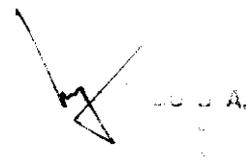
- Rabdomiólisis con mioglobinuria y falla renal aguda y miopatía (incluyendo miositis) (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).
- Anormalidades de las enzimas hepáticas (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

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

- mialgia
- dolor abdominal
- náuseas

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (incidencia $\geq 2\%$) en la base de datos de estudios clínicos controlados con Rosuvastatina de 5.394 pacientes fueron:

- dolor de cabeza
- mialgia
- dolor abdominal
- astenia
- náuseas



Experiencia de Estudios Clínicos

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

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

Tabla 3. Reacciones Adversas* Informadas por $\geq 2\%$ de los Pacientes Tratados con Rosuvastatina y \geq que el Placebo en Estudios Controlados con Placebo (% de Pacientes)

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

* Reacciones adversas denominadas con el término COSTART preferido.

Otras reacciones adversas informadas en los estudios clínicos fueron dolor abdominal, mareos, hipersensibilidad (incluidos erupción, prurito, urticaria y angioedema) y pancreatitis. También se registraron las siguientes anomalías de laboratorio: proteinuria positiva en tira reactiva y hematuria microscópica (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"); nivel elevado de CK, transaminasas, glucosa, glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina; y anomalías en la función tiroidea.

En el estudio METEOR, que incluyó 981 participantes tratados con Rosuvastatina 40 mg (n=700) o placebo (n=281) con una duración media del tratamiento de 1,7 años, el 5,6% de los pacientes tratados con Rosuvastatina discontinuó debido a reacciones adversas, en comparación con el 2,8% de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas

más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron: mialgia, aumento de las enzimas hepáticas, dolor de cabeza y náuseas.

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

Tabla 4. Reacciones Adversas* Informadas por $\geq 2\%$ de los Pacientes Tratados con Rosuvastatina y \geq que el Placebo en el Estudio METEOR (% de pacientes)

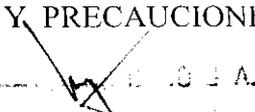
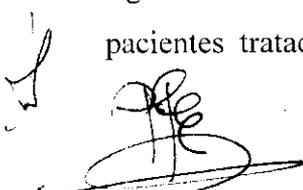
Reacciones Adversas	Rosuvastatina 40 mg n=700	Placebo n=281
Mialgia	12,7	12,1
Artralgia	10,1	7,1
Dolor de cabeza	6,4	5,3
Mareos	4,0	2,8
Creatina quinasa en sangre	2,6	0,7
Dolor abdominal	2,4	1,8
† TGP >3 x límite superior de los valores normales	2,2	0,7

* Reacciones adversas denominadas con el término MedDRA preferido.

† Frecuencia registrada como valor anormal de laboratorio.

En el estudio JUPITER, 17.802 participantes fueron tratados con 20 mg de Rosuvastatina (n = 8.901) o placebo (n = 8.901) con una duración media de 2 años. Un mayor porcentaje de pacientes tratados con Rosuvastatina versus los pacientes tratados con placebo, 6,6% y 6,2%, respectivamente, discontinuaron la medicación del estudio debido a un evento adverso, independientemente de la causalidad con el tratamiento. La mialgia fue la reacción adversa más frecuente que condujo a la discontinuación del tratamiento.

En JUPITER, hubo una frecuencia significativamente más alta de diabetes mellitus reportada en pacientes tomando Rosuvastatina (2,8%) versus pacientes tomando placebo (2,3%). Se observó una diferencia significativa del 0,1% en el aumento de la HbA1c promedio en los pacientes tratados con Rosuvastatina en comparación con los pacientes tratados con placebo. El número de pacientes con HbA1c $>6,5\%$ al final del ensayo fue significativamente más alto en los pacientes tratados con Rosuvastatina versus los pacientes tratados con placebo (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”). Las



reacciones adversas reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes y a una tasa superior que con placebo se ilustran en la Tabla 5.

Tabla 5. Reacciones Adversas* reportadas por $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Rosuvastatina y $>$ placebo en el ensayo JUPITER (% de pacientes).

Reacciones Adversas	Rosuvastatina 20 mg n=8901	Placebo n=8901
Mialgia	7,6	6,6
Artralgia	3,8	3,2
Constipación	3,3	3,0
Náuseas	2,4	2,3

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

Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad: En un estudio controlado de 12 semanas de duración en niños y en niñas después de la menarca, el perfil de seguridad y tolerabilidad de 5 a 20 mg diarios de Rosuvastatina fue en general similar al del placebo (ver "USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, Uso Pediátrico"). No obstante, las elevaciones de la creatina fosfoquinasa (CK por sus siglas en inglés) en suero $> 10 \times$ Límite Superior Normal (LSN) se observaron más frecuentemente en los niños tratados con Rosuvastatina en comparación con placebo. Cuatro de 130 (3%) niños tratados con Rosuvastatina (2 tratados con 10 mg y 2 tratados con 20 mg) tuvieron aumento de CK $> 10 \times$ LSN, en comparación con 0 de 46 niños tratados con placebo.

Experiencia Posterior a la Comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de Rosuvastatina posterior a la aprobación de dicho fármaco: artralgia, hepatitis, ictericia y pérdida de la memoria. Dado que estas reacciones son informadas de manera voluntaria por una población cuyo tamaño se desconoce, no siempre es posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un tratamiento específico. En el caso de sobredosis, el paciente debe tratarse sintomáticamente y se deben instituir medidas de soporte que se requieran. La hemodiálisis no aumenta de manera significativa el *clearance* de Rosuvastatina.



4635

ORIGINAL



Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, en especial:

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

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115

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

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 7, 14, 15, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30°C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, "ROSUVAST" DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Bajo licencia de ASTRAZENECA S.A. Elaborado en Estados Unidos.

Importado y Acondicionado en Argentina.

Distribuido por LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel. (0221) 425-9550/54.

Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel. (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.: 51.203.

Fecha de aprobación (Disp):

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp.