



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 9144

BUENOS AIRES, 11 AGO. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008022-16-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CRAVERI S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LIPOGLUTAREN / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSUVASTATINA CALCICA 5,20 mg (equivalente a 5,00 mg de rosuvastatina base) - 10,40 mg (equivalente a 10,00 mg de rosuvastatina base) - 20,80 mg (equivalente a 20,00 mg rosuvastatina base), aprobada por Certificado N° 55.049.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un

ESV SP

1



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 9144

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 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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LIPOGLUTAREN / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSUVASTATINA CALCICA 5,20 mg (equivalente a 5,00 mg de rosuvastatina base) - 10,40 mg (equivalente a 10,00 mg de rosuvastatina base) - 20,80 mg (equivalente a 20,00 mg rosuvastatina base), aprobada por Certificado N° 55.049 y Disposición N° 3246/09,

ESV



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 9 1 4 4

propiedad de la firma CRAVERI S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 58 a 87.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3246/09 los prospectos autorizados por las fojas 58 a 67, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.049 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008022-16-0

DISPOSICIÓN N°

9 1 4 4

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

40
ESV



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
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 N°..... **9144** a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.049 y de acuerdo a lo solicitado por la firma CRAVERI S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LIPOGLUTAREN / ROSUVASTATINA,
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS,
ROSUVASTATINA CALCICA 5,20 mg (equivalente a 5,00 mg de rosuvastatina base) - 10,40 mg (equivalente a 10,00 mg de rosuvastatina base) - 20,80 mg (equivalente a 20,00 mg rosuvastatina base).-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3246/09.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011338-08-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 3246/09.	Prospectos de fs. 58 a 87, corresponde desglosar de fs. 58 a 67.-

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

40
ESV
7



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma CRAVERI S.A.I.C., Titular del Certificado de Autorización N°
55.049 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **11 AGO, 2016** es de.....

Expediente N° 1-0047-0000-008022-16-0

DISPOSICIÓN N° **9 1 4 4**

Jfs

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

HP

ESV

PROYECTO DE PROSPECTO

LIPOGLUTAREN

ROSUVASTATINA 5, 10 y 20 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

LIPOGLUTAREN 5

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica..... 5,20 mg (*).

Excipientes: almidón pregelatinizado 15,00 mg, dióxido de silicio coloidal 0,70 mg, celulosa microcristalina 120,83 mg, croscarmelosa sódica 7,00 mg, estearato de magnesio 1,50 mg, Lay AQ 4,50 mg.

(* Equivalente a 5,00 mg de rosuvastatina base.

LIPOGLUTAREN 10

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica..... 10,40 mg (*).

Excipientes: almidón pregelatinizado 15,00 mg, dióxido de silicio coloidal 0,70 mg, celulosa microcristalina 115,63 mg, croscarmelosa sódica 7,00 mg, estearato de magnesio 1,25 mg, Lay AQ 4,50 mg, Óxido de hierro Rojo 0,170 mg.

(* Equivalente a 10,00 mg de rosuvastatina base.

LIPOGLUTAREN 20

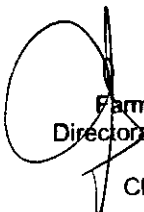
Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica..... 20,80 mg (*).

Excipientes: almidón pregelatinizado 15,00 mg, dióxido de silicio coloidal 0,70 mg, celulosa microcristalina 105,23 mg, croscarmelosa sódica 7,00 mg, estearato de magnesio 1,25 mg, Opadry II HP 85 4,50 mg, óxido de hierro Amarillo 0,170 mg.

(* Equivalente a 20,00 mg de rosuvastatina base.

ESV



Farm. Carolina Spizziri
Directora Técnica - Mat. 12.041
Apoderada
CRAVERI S.A.I.C.

ACCION TERAPEUTICA

Hipolipemiente.

INDICACIONES

El tratamiento con hipolipemiantes está destinado a los pacientes que presentan riesgo aumentado de padecer eventos clínicos relacionados con la arteriosclerosis, en función de la colesterolemia, la presencia de enfermedad coronaria u otros factores de riesgo.

Los medicamentos hipolipemiantes deben ser usados como complemento de una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol, cuando la respuesta a la dieta u otras medidas no farmacológicas (ejercicio, reducción de peso, etc.) ha resultado insuficiente.

LIPOGLUTAREN está indicado como un complemento de la dieta en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (tipo IIa, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigota) y de las dislipidemias mixtas (tipo IIb).

LIPOGLUTAREN también está indicado en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, como complemento de la dieta y de otros tratamientos hipolipemiantes (por ej.: Aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles.

Antes de iniciar el tratamiento deben excluirse las hipercolesterolemias secundarias (por ej.: Diabetes mellitus no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, otros tratamientos con drogas, alcoholismo) y debe realizarse la determinación de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos.


La determinación de los lípidos debería realizarse a intervalos no menores de 4 semanas y la dosis debe ajustarse de acuerdo con la respuesta del paciente al tratamiento.

ACCION FARMACOLOGICA

La Rosuvastatina es un hipolipemiente perteneciente al grupo de las estatinas o inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Es un inhibidor competitivo y selectivo de esta enzima que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato. Esta conversión es un paso temprano y limitante de la biosíntesis de colesterol.

La Rosuvastatina aumenta la cantidad de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la captación y el catabolismo de las LDL e inhibiendo la síntesis hepática de VLDL, reduciendo la cantidad total de ambas partículas.

Debido a estos efectos, la Rosuvastatina disminuye las concentraciones plasmáticas de colesterol-LDL, colesterol total, triglicéridos y apolipoproteína B y aumenta el colesterol-HDL y la apolipoproteína A-I. Además disminuye el colesterol no-HDL, el colesterol VLDL y los triglicéridos-VLDL y disminuye las relaciones C-LDL/C-HDL, colesterol total/C-HDL, colesterol no-HDL/C-HDL y ApoB/ApoA-I.


Farm. Carolina Spizzirri
Directora Técnica - Mat. 12.041
Apoderada
CRAVERI S.A.I.C.

ESV

Farmacocinética:

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Los pacientes deben cumplir un régimen dietético para disminuir el colesterol antes de comenzar el tratamiento con LIPOGLUTAREN y continuarlo mientras dure el tratamiento.

La dosis debe ser adecuada a cada caso en particular teniendo en cuenta los objetivos del tratamiento y la respuesta del paciente.


La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día. La mayoría de los pacientes son controlados con esta dosis. Sin embargo, de resultar necesario, luego de cuatro semanas de tratamiento, se puede realizar un ajuste de la dosis a 20 mg una vez por día. La dosis de 40 mg por día quedará reservada para los pacientes con hipercolesterolemia severa y riesgo cardiovascular elevado (en particular aquellos con hipercolesterolemia familiar) que no responden adecuadamente a la dosis de 20 mg/día.

LIPOGLUTAREN puede administrarse en cualquier momento del día, con las comidas o lejos de ellas.

Pacientes ancianos: No requieren ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal: Debido a que la Rosuvastatina presenta una eliminación renal escasa, no es necesario ajustar la dosis de LIPOGLUTAREN en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. LIPOGLUTAREN está contraindicado en la insuficiencia renal severa.

ESV



Farm. Carolina Spizziri
Directora Técnica - Mat. 12.041
Apoderada
CRAVERI S.A.I.C.

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con puntaje Chil-Pugh menor o igual a 7. En pacientes con puntaje mayor se recomienda administrar con precaución y controlar la función renal. LIPOGLUTAREN está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Instrucciones para desprender los comprimidos

1. Separar completamente la unidad del blister por el precorte
2. Expulsar el comprimido presionando sobre el alveolo

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad reconocida a la Rosuvastatina o a cualquiera de los componentes de este medicamento. Enfermedad hepática activa, incluyendo la elevación persistente de las enzimas hepáticas de origen desconocido o cualquier aumento que exceda 3 veces el límite superior normal. Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/minuto). Miopatía. Tratamiento concomitante con ciclosporina.

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

Lactancia: LIPOGLUTAREN está contraindicado durante la lactancia. Debido a que una pequeña cantidad de las drogas de esta clase se excreta en la leche y a la posibilidad de reacciones adversas en el lactante, las mujeres bajo tratamiento con LIPOGLUTAREN no deben amamantar a sus niños.

ADVERTENCIAS

Miopatía:

La Rosuvastatina y otras estatinas pueden causar mialgia sin complicaciones y miopatía. Con Rosuvastatina en dosis de 80 mg/día se han informado raros casos de rabiomiolisis que estuvieron ocasionalmente relacionados con alteración de la función renal. Todos los casos mejoraron con la interrupción del tratamiento.

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

La determinación de creatinfosfoquinasa (CPK) sérica brinda información sobre la presencia de miopatía. Sin embargo, la determinación no debe efectuarse luego de la realización de ejercicios violentos o en presencia de otras posibles causas de elevación que puedan confundir la interpretación de los resultados. Ante un aumento significativo (mayor de 5

ESV

Farm. Carolina Spizzirri
Directora Técnica - Mat. 12.041
Apoderada
CRAVERI S.A.I.C.

veces el límite superior normal) debe confirmarse el hallazgo con una nueva determinación dentro de los 5 a 7 días. Si se confirma el resultado no se debe iniciar el tratamiento.

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

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

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

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

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

Efectos renales:

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

Disfunción hepática:

Como sucede con todas las estatinas, LIPOGLUTAREN debe ser administrado con precaución en pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática.

Se recomienda estudiar la función hepática antes del comienzo del tratamiento y luego a los 3 meses de iniciado. Ante un aumento de las transaminasas de más de tres veces el límite superior normal, se repetirá rápidamente la determinación para confirmarlo y se

ESV

Fern. Carolina Spizzirri
Dirección Técnica - Mat. 12.041
Apoderada
CRAVERI S.A.I.C.

interrumpirá el tratamiento o se disminuirá la dosis y se efectuarán controles a intervalos más cortos hasta que los valores vuelvan a la normalidad. Si el aumento de las transaminasas persiste y es igual o mayor al triple del valor máximo normal, se recomienda interrumpir el tratamiento.

Las enfermedades hepáticas activas o el aumento de las transaminasas de origen desconocido son contraindicaciones para usar LIPOGLUTAREN.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Anticoagulantes orales: Como sucede con otras estatinas, el comienzo del tratamiento o el aumento de la dosis de Rosuvastatina en pacientes tratados con anticoagulantes orales (por ej.: Warfarina) puede resultar en un aumento del tiempo de protrombina. Por el contrario la discontinuación o la disminución de la dosis puede inducir una disminución de dichos valores. En estas situaciones se recomienda el control del tiempo de protrombina.

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

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

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

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

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

Citocromo P450: Se ha demostrado que la Rosuvastatina no es inhibidora ni inductora de las isoenzimas del citocromo P450 y que es un sustrato pobre de dichas isoenzimas. Por tal motivo, son improbables las interacciones resultantes del metabolismo mediado por el citocromo P450.

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

REACCIONES ADVERSAS

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 1 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 1. 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
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.

ESV

Fann. Carolina Spizzirri
Directora Técnica - Mat. 12.041
Apoderada
CRAVERI S.A.I.C.

También se registraron las siguientes anomalías de laboratorio: proteinuria positiva en tira reactiva y hematuria microscópica; 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 18 más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron: mialgia, aumento de las enzimas hepáticas, dolor de cabeza y náuseas. En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes y con un nivel mayor o igual al del placebo.

Tabla 2. 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	2,8
Creatinquinasa 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

NSJ


 Farm. Carolina Spizzirri
 Directora Técnica - Mat. 12.041
 Apoderada
 CRAVERI S.A.I.C.

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. Las 19 reacciones adversas reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes y a una tasa superior que con placebo se ilustran en la Tabla 3.

Tabla 3. 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
Náuseas	2,4	2,3

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

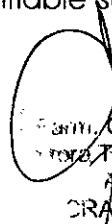
Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad: En un estudio controlado de 12 semanas de duración en niños y en niñas después de la menarca, el perfil de seguridad y tolerabilidad de 5 a 20 mg diarios de Rosuvastatina fue en general similar al del placebo. No obstante, las elevaciones de la creatina fosfosquinasa (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: Miopatía necrotizante inmunomediada (frecuencia desconocida), 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.

ESV



Carolina Spizziri
Técnica - Mat. 12.041
Apoderada
CRAVERI S.A.I.C.

Notificación de sospecha de reacciones adversas: es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applicaciones/fgv_eventos_adversos_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fgv_eventos_adversos_nuevo/index.html)

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe tratamiento específico para la sobredosis de Rosuvastatina. Se recomienda control de la función hepática y de la CPK y tratamiento sintomático y de soporte. La Rosuvastatina no es hemodializable. Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247//0800-444-8694,

Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777//0800-333-0160,

Hospital de Niños Pedro Elizalde: (011) 4300-2115,

Hospital Fernández: (011) 4808-2655/4801-7767.

PRESENTACIÓN

LIPOGLUTAREN Comprimidos recubiertos 5, 10 y 20 mg: Envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 60 comprimidos recubiertos.

Envase Hospitalario: 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE DE 25°C

VARIACION ADMITIDA ENTRE 15 Y 30°C

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT.

Certificado N° 55.049

Directora Técnica: Andrea Carolina Spizziri. Farmacéutica.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires


Tel: 5453-4555 - Fax: 5453-4505

www.craveri.com.ar - info@craveri.com.ar

Farmacovigilancia: 0800-666-1026

farmacovigilancia@craveri.com.ar

Última fecha de revisión: __/__/__



Fam. Carolina Spizziri
Directora Técnica - Mat. 12.041
Apoderada
CRAVERI S.A.I.C.