



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

DISPOSICIÓN Nº **8 5 1 5**

BUENOS AIRES, **19 DIC 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019790-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROUX OCEFA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ROSEDEX / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg - 10 mg - 20 mg - 40 mg, aprobada por Certificado Nº 52.117.

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 Nº: 5904/96.

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

5

5



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

DISPOSICIÓN Nº

8515

Que a fojas 64 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ROSEDEX / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg - 10 mg - 20 mg - 40 mg, aprobada por Certificado Nº 52.117 y Disposición Nº 2187/05, propiedad de la firma ROUX OCEFA S.A., cuyos textos constan de fojas 4 a 18.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2187/05 los prospectos autorizados por las fojas 4 a 8, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



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

DISPOSICIÓN N° 8515

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.117 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-019790-11-2

DISPOSICIÓN N°

js

8515

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUPERINTENDENTE
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8515** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.117 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ROUX OCEFA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2187/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004502-04-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 2187/05.-	Prospectos de fs. 4 a 18, corresponde desglosar de fs. 4 a 8.-

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



*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 ROUX OCEFA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.117 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **19 DIC 2011**, del mes de

Expediente Nº 1-0047-0000-019790-11-2

DISPOSICIÓN Nº

8515

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

ROSEDEX
ROSUVASTATINA
 Comprimidos recubiertos
 Industria Argentina
 Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido de 5 mg contiene: Rosuvastatina cálcica 5,2 mg (equivalente a 5 mg de Rosuvastatina base). Excipientes: croscarmelosa sódica 3,16 mg; estearato de magnesio 1,58 mg; dióxido de silicio coloidal 1,58 mg; povidona (PVP-K30) 3,16 mg; laca alumínica amarillo N°10 D&C (15-20%) 1,365 mg; Opadry II HP 15,54 mg; Cellactose (80) c.s.p. 316 mg.

Cada comprimido de 10 mg contiene: Rosuvastatina cálcica 10,4 mg (equivalente a 10 mg de Rosuvastatina base). Excipientes: croscarmelosa sódica 3,16 mg; estearato de magnesio 1,58 mg; dióxido de silicio coloidal 1,58 mg; povidona (PVP-K30) 3,16 mg; laca alumínica amarillo N°10 D&C (15-20%) 420 mcg; laca alumínica azul N° 1 FD&C (28-31%) 280,9 mcg; Opadry II HP 13,631 mg; Cellactose (80) c.s.p. 316 mg.

Cada comprimido de 20 mg contiene: Rosuvastatina cálcica 20,8 mg (equivalente a 20 mg de Rosuvastatina base). Excipientes: croscarmelosa sódica 3,16 mg; estearato de magnesio 1,58 mg; dióxido de silicio coloidal 1,58 mg; povidona (PVP-K30) 3,16 mg; laca alumínica rojo N° 40 FD&C (33-42%) 2,864 mg; Laca Alumínica Amarillo FD&C N°6 0,691 mg; Opadry II HP 13,825 mg; Cellactose (80) c.s.p. 316 mg.


Cada comprimido de 40 mg contiene: Rosuvastatina cálcica 41,6 mg (equivalente a 40 mg de Rosuvastatina base). Excipientes: croscarmelosa sódica 3,16 mg; estearato de magnesio 1,58 mg; dióxido de silicio coloidal 1,58 mg; povidona (PVP-K30) 3,16 mg; laca alumínica azul N° 2 FD&C (30-36%) 909 mcg; Opadry II HP 15,80 mg; Cellactose (80) c.s.p. 316 mg.


Es apto para pacientes celíacos

ACCIÓN TERAPÉUTICA
 Hipolipemiante.

INDICACIONES

- Pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) para disminuir los niveles elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apobetalipoproteínas, colesterol no-HDL, triglicéridos y para aumentar el HDL colesterol. En la dislipidemia mixta (tipos IIa y IIb de Fredrickson) y en pacientes con elevados triglicéridos séricos (tipo IV) junto a una dieta adecuada.
- Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia heterocigota familiar (adolescentes varones y mujeres con por lo menos 1 año posterior a la menarca) en los que luego de realizar una dieta adecuada para reducir el colesterol total, el LDL-colesterol y los niveles ApoB, se han hallado los siguientes valores: LDL-C > 190 mg/dl ó > 160 mg/dl junto a una historia familiar de enfermedad cardiovascular o con dos o más factores de riesgo para la misma.
- Para retrasar la progresión de la aterosclerosis.


ROUX-OCEFA S.A.
 Farm. Eugenia Beade
 Apoderada


ROUX OCEFA S.A.
 Dr. NESTOR CLAUDIO CHILLADO
 DIRECTOR TÉCNICO
 L°8 F°10 MAT. 9636



- Prevención primaria de afecciones cardiovasculares en individuos sin evidencia clínica de enfermedad coronaria pero con mayor riesgo de padecerla basada en la edad (hombres mayores de 50 años y mujeres mayores de 60 años), con hsCRP (proteína C reactiva) igual ó mayor a 2mg/litro, y que presenten al menos un factor de riesgo adicional para la enfermedad cardiovascular tal como hipertensión, bajo HDL-C, tabaquismo o una historia familiar de muerte prematura por enfermedad coronaria. De esta manera reduce el riesgo de infarto de miocardio, de accidente cerebrovascular y de procedimientos de revascularización arterial.
- Disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III).
- Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, para la reducción del colesterol total, apobetalipoproteínas y LDL-colesterol.
- Como adyuvante a otros tratamientos hipolipemiantes (ej: aféresis de LDL) o en caso de no disponer de estos tratamientos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la cual convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol.

La rosuvastatina actúa fundamentalmente en el hígado. Aumenta la cantidad de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, mejorando la captación y el catabolismo de LDL e inhibiendo la síntesis hepática de VLDL.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: Las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se logran aproximadamente después de 3 a 5 hs de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 20%. La rosuvastatina es captada en gran proporción por el hígado, que es el sitio principal de la síntesis de colesterol y del clearance de LDL-colesterol.

Distribución: El volumen de distribución de la rosuvastatina es de alrededor de 134 litros. Aproximadamente el 90% de la misma se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

Metabolismo: La rosuvastatina se metaboliza poco. Sólo un 10% de la cantidad administrada se recupera como metabolito. El metabolito mayor es la N-desmetil-rosuvastatina que se forma principalmente por el citocromo P4502C9 y conserva entre un 18 y un 50% de la actividad biológica de la droga original.

La rosuvastatina es responsable, en promedio, de más del 90% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa.

Excreción: Luego de la administración oral, alrededor del 90% de la rosuvastatina y sus metabolitos, se excretan por las heces. La vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 hs.

POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN


Los pacientes deben comenzar una dieta adecuada para disminuir los niveles elevados del colesterol antes de recibir tratamiento con ROSEDEX y deberán continuarla durante el mismo.

La dosis de ROSEDEX debe ser individualizada de acuerdo con el objetivo de la terapia y la respuesta del paciente. La dosis puede ir de 5 mg a 40 mg por día.

La dosis inicial habitual de ROSEDEX es 5 o 10 mg, una vez al día. La mayoría de los pacientes se controlan con esta dosis. Puede realizarse, si fuera necesario, un ajuste de dosis (10 o 20 mg según la dosis inicial elegida) después de 4 semanas de tratamiento.

En aquellos pacientes que tienen predisposición a las miopatías o que no necesitan una reducción del colesterol tan agresiva, pueden tomar diariamente un comprimido de ROSEDEX 5 mg.


ROUX - OCEFA S.A.
 Farm. Eugenia Beade
 Apócrada


ROUX OCEFA S.A.
 Dr. NESTOR CLAUDIO CHILLADO
 DIRECTOR TECNICO
 L°8 F°10 MAT. 9636



En pacientes pediátricos (10 a 17 años) con hipercolesterolemia heterocigota familiar la dosis deberá ser individualizada. Usualmente es de 5 a 20 mg por día. No deben emplearse dosis superiores a 20 mg por día. Los ajustes de posología deben hacerse a intervalos de 4 semanas.

La administración de dosis de 40 mg por día sólo debe utilizarse en pacientes con hipercolesterolemia severa (incluyendo aquellos con hipercolesterolemia familiar) que no logran su objetivo de tratamiento con una dosis de 20 mg.

Aquellos pacientes que además estén medicados con ciclosporina recibirán solo una dosis diaria de 5 mg de rosuvastatina y en los medicados con Lopinavir/Ritonavir o Atazanavir/Ritonavir, la dosis será de 10 mg por día.

ROSEDEX puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimento.

No se requiere ajustar la dosis en pacientes geriátricos ni en aquellos con insuficiencia renal leve a moderada. En el caso de insuficiencia renal severa, la dosis no debe superar los 10 mg por día.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, pero en aquellos con insuficiencia hepática severa, la dosis no debe superar los 20 mg por día.

CONTRAINDICACIONES

ROSEDEX está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula y en aquellos con enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones persistentes e inexplicables de transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas que excedan en más de tres veces el límite superior normal. Está contraindicado en casos de miopatía, embarazo, lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo adecuado.

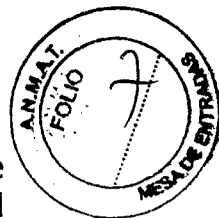
ADVERTENCIAS

Efectos hepáticos: al igual que con otros agentes de la misma clase, se informaron elevaciones moderadas (≥ 3 veces el límite superior normal) (ULN) de transaminasas séricas después del tratamiento con rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas se incrementa o supera tres veces los límites normales, discontinuar el tratamiento o reducir la dosis.

Deben realizarse pruebas de función hepática antes de comenzar el tratamiento, en forma periódica después de comenzado el mismo y en todo paciente que desarrolle cualquier signo o síntoma que sugiera un daño hepático. Los pacientes deben ser controlados hasta que los valores enzimáticos se normalicen.

Efectos musculoesqueléticos: al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa se informó sobre la aparición de mialgias en pacientes tratados con rosuvastatina. Si el paciente presenta mialgias difusas, debilidad muscular y/o elevaciones marcadas de CPK debe pensarse en miopatía, definida como dolor muscular o debilidad muscular junto con aumentos de la creatinfosfoquinasa (CPK) $> 10 \times \text{ULN}$. Se debe advertir a los pacientes que informen cualquier dolor muscular sin causa aparente, debilidad muscular, particularmente si se acompañan de malestar general o fiebre. Si los niveles de CPK elevados persisten o si se sospecha o diagnostica miopatía, discontinuar el tratamiento.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con rosuvastatina aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, derivados de ácido fibrótico, eritromicina, niacina o antifúngicos azólicos. Cuando se piense utilizar un tratamiento combinado de estas drogas con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, debe evaluarse la ecuación beneficio-riesgo y controlar cuidadosamente a los pacientes en búsqueda de signos o



síntomas de miopatías. En tales situaciones realizar determinaciones de CPK en forma periódica, aunque no existe seguridad de que tal control prevenga la aparición de miopatía severa. (Ver Precauciones e Interacciones medicamentosas)

El tratamiento debe interrumpirse o suspenderse temporalmente en cualquier paciente con un cuadro agudo que sugiera miopatía o que tenga una predisposición para el desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis (ej: infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, alteraciones severas metabólicas, endocrinas o de electrolitos y crisis convulsivas no controladas).

PRECAUCIONES

Generales: antes de comenzar el tratamiento debe intentarse controlar la hipercolesterolemia con una dieta apropiada, ejercicio, reducción de peso en pacientes obesos y tratar otros problemas médicos subyacentes.

ROSEDEX debe utilizarse con precaución en pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedades hepáticas. Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina aumentan marcadamente en pacientes con hepatopatía severa.

Se recomienda que los análisis de la función hepática se realicen antes y tres meses después del inicio del tratamiento. Cuando se observe un incremento persistente de tres veces el límite normal de GOT o GPT se debe reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con ROSEDEX.

Los pacientes deben informar inmediatamente si sienten dolor muscular o debilidad inexplicable, en especial si está asociado con malestar o fiebre. Los niveles CPK deben medirse en estos pacientes. La terapia con ROSEDEX debe discontinuarse si los niveles CPK son marcadamente elevados, o si sobre fundamentos clínicos se diagnostica o sospecha miopatía.

Se observó un aumento en la incidencia de miositis y miopatías en pacientes que recibieron otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fíbrico incluyendo gemfibrozil, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos del tipo de los azoles e inhibidores de proteasas y antibióticos macrólidos.

En pacientes tratados con dosis más elevadas de rosuvastatina, en especial 40 mg, se ha detectado proteinuria de origen tubular. Por lo general, esto es transitorio y no predictivo en una enfermedad renal progresiva o aguda.

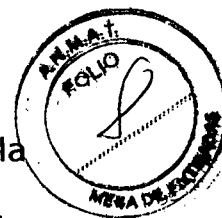
Insuficiencia renal: En casos de insuficiencia renal severa, con un clearance de creatinina inferior a 30 ml/min, las concentraciones plasmáticas se incrementaron 3 veces en comparación con voluntarios sanos.

Uso en pediatría: la inocuidad y eficacia aún no ha sido establecida.

Uso en geriatría: en aquellos pacientes con más de 70 años se recomienda comenzar con una dosis de 5 mg. No es necesario realizar otro ajuste en relación a la edad.

Interacciones medicamentosas:

Antagonistas de la vitamina K: en los pacientes anticoagulados oralmente, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de comenzar el tratamiento con ROSEDEX y con una frecuencia suficiente, durante la terapia, para asegurar que no se produzcan alteraciones significativas del tiempo de protrombina. Una vez que se ha alcanzado un tiempo de protrombina estable, realizar los controles a los intervalos habitualmente recomendados para los pacientes sometidos a anticoagulación oral. Si se cambia la dosis de ROSEDEX, repetir el procedimiento.



Gemfibrozil: el uso concomitante con rosuvastatina duplicó la concentración máxima y el AUC de la rosuvastatina.

Ciclosporina: el uso concomitante con rosuvastatina aumentó en siete veces los niveles plasmáticos de esta droga, pero no afectó las concentraciones plasmáticas de ciclosporina.

Antiácidos: la administración conjunta de rosuvastatina con suspensiones orales de antiácidos que contienen hidróxido de magnesio y aluminio, disminuye sus concentraciones plasmáticas aproximadamente un 50%. Este efecto se redujo cuando el antiácido se administra dos horas después de ROSEDEX.

Eritromicina: el uso concomitante con eritromicina produjo una disminución del 20% en el AUC y una disminución del 30% en la Cmax de rosuvastatina.

Anticonceptivos orales: la administración conjunta con anticonceptivos que contienen norgestrel y etinilestradiol aumentaron los valores de AUC para estas dos hormonas en aproximadamente 34% y 26%, respectivamente. Tomar en cuenta esta posibilidad cuando se selecciona un anticonceptivo oral para una mujer que está recibiendo ROSEDEX.

REACCIONES ADVERSAS

ROSEDEX es generalmente bien tolerado.

Las reacciones adversas son por lo general leves y transitorias:

Frecuentes: mialgias, constipación, astenia, dolor abdominal, dispepsia, náuseas, dolor de cabeza, infección del tracto urinario, síndrome gripal.

Poco frecuentes: miopatía.

Al igual que con otros inhibidores de la enzima HGM-CoA reductasa, las reacciones adversas tienden a aumentar con el aumento de la dosis.

SOBREDOSIFICACION

No hay un antídoto específico. En casos de sobredosis deberá hacerse tratamiento sintomático e instaurar las medidas de soporte adecuadas. Deberán controlarse la función hepática y los niveles de creatinfosfoquinasa. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

PRESENTACION

Envases conteniendo 30 comprimidos

Conservar a temperatura de entre 15 y 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Última revisión autorizada:

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 52.117

Director Técnico: Dr. Néstor Chillado - Farmacéutico

ROUX OCEFA S.A.

Investigación y Producción: Medina 138-Buenos Aires

Ventas e Información Científica: Montevideo 79-Buenos Aires. Tel 4383-0067

info@roux-ocefa.com

www.roux-ocefa.com


ROUX OCEFA S.A.
Farm. Eugenia Beade
Apoderada


ROUX OCEFA S.A.
Dr. NESTOR CLAUDIO CHILLADO
DIRECTOR TECNICO
L°8 F°10 MAT. 9636