



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

DISPOSICIÓN N°

0 1 6 8

BUENOS AIRES, 10 ENE 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021283-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ROSUVASTATINA ELEA 5 mg / ROSUVASTATINA - ROSUVASTATINA ELEA 10 mg / ROSUVASTATINA - ROSUVASTATINA ELEA 20 mg / ROSUVASTATINA - ROSUVASTATINA ELEA 40 mg / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5 mg - 10 mg - 20 mg - 40 mg, respectivamente, aprobada por Certificado N° 55.381.

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 certificado de Especialidad



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

DISPOSICIÓN N°

0168

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 56 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 ROSUVASTATINA ELEA 5 mg / ROSUVASTATINA - ROSUVASTATINA ELEA 10 mg / ROSUVASTATINA - ROSUVASTATINA ELEA 20 mg / ROSUVASTATINA - ROSUVASTATINÁ ELEA 40 mg / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5 mg - 10 mg - 20 mg - 40 mg, respectivamente, aprobada por Certificado N° 55.381 y Disposición N° 0596/10, propiedad de la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., cuyos textos constan de fojas 31 a 54.



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

DISPOSICIÓN Nº

0168

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0596/10 los prospectos autorizados por las fojas 31 a 38, 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 disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.381 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-021283-11-2

DISPOSICIÓN Nº

js

0168


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
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° **0168** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.381 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0596/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011780-09-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 0596/10.-	Prospectos de fs. 31 a 54, corresponde desglosar de fs. 31 a 38.-

5



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

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

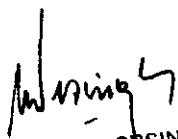
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.381 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **10 ENE 2012** del mes de

Expediente Nº 1-0047-0000-021283-11-2

DISPOSICIÓN Nº

js

0168


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

9

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
ROSUVASTATINA ELEA – Comprimidos Recubiertos
Proyecto de Prospecto

ORIGINAL

0168



ROSUVASTATINA ELEA
ROSUVASTATINA 5 mg
ROSUVASTATINA 10 mg
ROSUVASTATINA 20 mg
ROSUVASTATINA 40 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina.

Venta bajo receta.

FORMULA

Cada Comprimido Recubierto de ROSUVASTATINA ELEA 5 mg contiene: Rosuvastatina cálcica 5,20 mg (Equivalente a 5.00 mg de Rosuvastatina base); Fosfato de calcio anhidro 11,32 mg; Croscarmelosa sódica 7,50 mg; Celulosa microcristalina 31,02 mg; Lactosa 93,08 mg; Estearato de magnesio 1,88 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 3,60 mg; Polietilenglicol 0,36 mg; Dióxido de titanio 0,45 mg; Col. oxido de hierro amarillo 0,09 mg.

Cada Comprimido Recubierto de ROSUVASTATINA ELEA 10 mg contiene: Rosuvastatina cálcica 10,40 mg (Equivalente a 10.00 mg de Rosuvastatina base); Fosfato de calcio anhidro 10,90 mg; Croscarmelosa sódica 7,50 mg; Celulosa microcristalina 29,82 mg; Lactosa 89,50 mg; Estearato de magnesio 1,88 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 3,60 mg; Polietilenglicol 0,36 mg; Dióxido de titanio 0,53 mg; Col. oxido de hierro rojo 0,01 mg.

Cada Comprimido Recubierto de ROSUVASTATINA ELEA Elea 20 mg contiene: Rosuvastatina cálcica 20,80 mg (Equivalente a 20.00 mg de Rosuvastatina base); Fosfato de calcio anhidro 21,80 mg; Croscarmelosa sódica 15,00 mg; Celulosa microcristalina 59,64 mg; Lactosa 179,00 mg; Estearato de magnesio 3,76 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 7,20 mg; Polietilenglicol 0,72 mg; Dióxido de titanio 1,055 mg; Col. oxido de hierro rojo 0,025 mg.

Cada Comprimido Recubierto de ROSUVASTATINA ELEA 40 mg contiene: Rosuvastatina cálcica 41,60 mg (Equivalente a 40.00 mg de Rosuvastatina base); Fosfato de calcio anhidro 20,00 mg; Croscarmelosa sódica 15,00 mg; Celulosa microcristalina 54,92 mg; Lactosa 164,72 mg; Estearato de magnesio 3,76 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 7,20 mg; Polietilenglicol 0,72 mg; Dióxido de titanio 1,055 mg; Col. oxido de hierro rojo 0,050 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Hipolipemiente. Inhibidor de la HMGCo-A reductasa.
Código ATC: C10AA07

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: los niveles de colesterol plasmático, la presencia de enfermedad coronaria u otros factores de riesgo.

ROSUVASTATINA ELEA debe ser usada 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.) han resultado insuficientes.

ROSUVASTATINA ELEA está indicada:

- 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).
- Como complemento de la dieta en el tratamiento de pacientes pediátricos (al menos 1 año luego de la menarca) de 10 a 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota. El tratamiento se sugiere sólo si luego de haber realizado dieta adecuada los valores de LDL colesterol persistan elevados $>190\text{mg/dl}$ o $>160\text{mg/dl}$ si además el paciente tiene antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura o dos o más de otros factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

Verónica Grimoldi
Aptoderada
DNI 22.695.675

- 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.
- Disbetalipoproteinemia primaria (tipo III), como terapia concomitante a la dieta. 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.
- Como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con hipertrigliceridemia
- Como complemento de la dieta para retardar el avance de la aterosclerosis en pacientes adultos, como parte de una estrategia terapéutica, a fin de reducir el colesterol total y el colesterol LDL hasta los niveles deseados.
- Para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes adultos con riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular arterioesclerótica según presenten marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular como elevación de la PCRus (proteína C reactiva ultra sensible), edad (≥ 50 años hombres, ≥ 60 años en mujeres), hipertensión, colesterol HDL bajo, tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad cardíaca coronaria prematura. Rosuvastatina está indicada para reducir la mortalidad total y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular, IM, angina inestable o revascularización arterial)

No ha sido estudiado el efecto de Rosuvastatina en dislipidemias de Fredrickson tipo I y V.

ACCION FARMACOLOGICA

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

La Rosuvastatina incrementa 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, disminuyendo la cantidad total de ambas partículas.

Debido a estos efectos, la Rosuvastatina reduce 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.

Farmacocinética:

Absorción: Luego de la administración oral de Rosuvastatina la concentración plasmática máxima se observa aproximadamente entre la 3ª y 5ª hora. Tanto la concentración máxima (C_{max}) como el Área Bajo la Curva de concentración plasmática (ABC) se incrementan en una proporción aproximada a la dosis de rosuvastatina. Su biodisponibilidad absoluta de alrededor del 20%.

El ABC no demostró variaciones en relación al momento de la administración ni de la administración con o sin alimentos.

Distribución: En estado de equilibrio el volumen medio de distribución es de alrededor de 134 litros. La Rosuvastatina circula unida a las proteínas plasmáticas en un 90%, principalmente a albúmina

Metabolismo: 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.

Eliminación: Luego de la administración oral se elimina sin cambios principalmente en las heces (90%) y sólo un 5% en la orina. La vida media de eliminación plasmática es de alrededor de 19

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.

Dra. Jimena M. Durán

Farmacéutica

Co - Directora Técnica

M.N. 15.693

Verónica Grimoldi

ApoDERADA

DNI 22.895.675



Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
 ROSUVASTATINA ELEA – Comprimidos Recubiertos
 Proyecto de Prospecto

horas. No se ha observado alteración de la eliminación de la Rosuvastatina y su metabolito N-desmetil en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Insuficiencia renal severa: en estos individuos (clearance de creatinina < 30 ml/minuto) se observó que la concentración plasmática de Rosuvastatina fue tres veces mayor y la del metabolito N-desmetil nueve veces mayor que en los sujetos normales.

Hemodiálisis: 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.

Insuficiencia hepática: Las concentraciones de rosuvastatina aumentaron levemente en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica. En pacientes con estadio A de Child-Pugh, la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC aumentaron en un 60% y 5%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal. En pacientes con estadio B de Child-Pugh, la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC aumentaron en un 100% y 21%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal.

Raza asiática: Estudios farmacocinéticos revelan un aumento de aproximadamente el doble de la exposición promedio ($C_{m\acute{a}x}$ y el ABC) en sujetos asiáticos cuando se los compara con grupo caucásicos.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Los pacientes deben cumplir un régimen dietético para disminuir el colesterol antes de comenzar el tratamiento con ROSUVASTATINA ELEA y continuarlo mientras dure el tratamiento. ROSUVASTATINA ELEA puede administrarse como una dosis única, en cualquier momento del día, con las comidas o lejos de ellas.

La dosis debe ser adecuada a cada caso en particular teniendo en cuenta los objetivos del tratamiento y la respuesta del paciente. El rango de dosis de Rosuvastatina es de 5 a 40 mg por día.

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 que no alcanzaron el niveles objetivo de colesterol LDL, con hipercolesterolemia severa y riesgo cardiovascular elevado (en particular aquellos con hipercolesterolemia familiar) que no responden adecuadamente a la dosis de 20 mg/día.

La dosis de inicio sugerida, según patología de base es:

- hipercolesterolemia primaria, dislipemia mixta, hipertrigliceridemia, disbetaproteinemia primaria (tipo III) y enlentecimiento de la progresión de aterosclerosis: 10 mg por día de ROSUVASTATINA ELEA, en una toma diaria.
- Hipercolesterolemia familiar homocigota: 20 mg por día de ROSUVASTATINA ELEA, en una toma diaria.

Pacientes asiáticos: debe considerarse una dosis inicial de 5 mg de ROSUVASTATINA ELEA (ver farmacología).

Pacientes ancianos: No requieren ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con deterioro renal severo ($Cl_{Cr} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) que no estén recibiendo hemodiálisis, la dosis de Rosuvastatina debe iniciarse con 5mg una vez al día y no debe exceder los 10mg una vez al día.

Uso con de ciclosporina en pacientes que toman ciclosporina la terapia debe limitarse a 5 mg de Rosuvastatina diariamente.

Uso con lopinavir / ritonavir: En pacientes que toman una combinación de lopinavir y ritonavir, la dosis de Rosuvastatina debe limitarse a 10mg una vez por día

Terapia concomitante reductora de lípidos: el riesgo de sufrir efectos musculoesqueléticos puede verse incrementado cuando se usa rosuvastatina junto a niacina o fenofibrato; en este caso se debe considerar una reducción de la dosis de rosuvastatina. Si se utiliza Rosuvastatina en combinación con gemfibrozil, la dosis de Rosuvastatina debe limitarse a 10mg una vez al día.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Co - Directora Técnica
 M.N. 15.693

Veronica Grimoldi
 Apoderada
 DNI 22.695.675

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
ROSUVASTATINA ELEA - Comprimidos Recubiertos.
Proyecto de Prospección

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.

Embarazo: ROSUVASTATINA ELEA está contraindicado durante el embarazo. La administración de ROSUVASTATINA ELEA 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: ROSUVASTATINA ELEA 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 ROSUVASTATINA ELEA no deben amamantar a sus niños.

ADVERTENCIAS

Miopatía:

La Rosuvastatina y otras estatinas pueden causar mialgia sin complicaciones y miopatía. Se han informado casos de miopatía y rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria tras el tratamiento con estatinas, incluso rosuvastatina. Estos riesgos pueden suceder a cualquier dosis, pero se incrementan a dosis mayores (40mg).

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 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.

ROSUVASTATINA ELEA debe administrarse con precaución a pacientes que presenten factores predisponentes para la rabdomiolisis como:

Alteración de la función renal, hipotiroidismo inadecuadamente tratado, antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios, antecedentes de toxicidad muscular con otras estatinas o fibratos, alcoholismo, edad mayor de 65 años.

El riesgo de miopatías puede incrementarse ante la administración concomitante de otros hipolipemiantes (fibratos, niacina), gemfibrozil, ciclosporina, lopinavir/ritonavir, antimicóticos azólicos (itraconazol, ketoconazol), inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos (eritromicina, claritromicina).

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.

ROSUVASTATINA ELEA debe ser discontinuado inmediatamente si se observan niveles marcadamente altos de creatin quinasa o si se 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.

ROSUVASTATINA ELEA 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 rabdomiolisis (por ej.: Sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismos, convulsiones, trastornos metabólicos, endócrinos o electrolíticos severos).

Efectos renales:

Se ha observado proteinuria positiva con tira reactiva y hematuria microscópica entre pacientes tratados con rosuvastatina, principalmente en quienes recibían dosis altas (40 mg) de Rosuvastatina o en aquellos que tomaban otros inhibidores de la HMGCoA reductasa, aunque

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

Verónica Grimoldi
Apothecaria
DNI 22.695.675

ORIGINAL



Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
ROSUVASTATINA ELEA – Comprimidos Recubiertos
Proyecto de Prospecto

en general estos eventos fueron transitorios y no se asociaron con empeoramiento de la función renal. Si bien se desconoce la significancia clínica de este hallazgo se sugiere reducir la dosis en pacientes tratados con rosuvastatina 40mg en los que se detecte proteinuria persistente inexplicable durante la evaluación rutinaria de orina, así mismo 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, ROSUVASTATINA ELEA 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 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 ROSUVASTATINA ELEA.

Efectos endócrinos:

Aunque no está demostrado que la Rosuvastatina por sí sola pueda reducir la concentración plasmática basal de cortisol ni deteriore la reserva adrenal, debe tenerse precaución en caso de administración concomitante de drogas que puedan deplecionar los niveles o la actividad de las hormonas esteroideas endógenas como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

PRECAUCIONES

En los pacientes con hipercolesterolemia secundaria a hipotiroidismo o síndrome nefrótico debe efectuarse el tratamiento de la enfermedad de base, antes de iniciar el tratamiento con ROSUVASTATINA ELEA.

Como la Rosuvastatina puede producir aumento de las transaminasas y de la CPK, esto debe ser considerado en el diagnóstico diferencial del dolor torácico en pacientes en tratamiento con ROSUVASTATINA ELEA.

Los pacientes deben informar que se encuentran tomando ROSUVASTATINA ELEA a otros médicos que les indiquen otras medicaciones.

Embarazo y lactancia: La Rosuvastatina está contraindicada en el embarazo y la lactancia (ver Contraindicaciones).

Uso Pediátrico: Existen antecedentes limitados de uso de la Rosuvastatina en niños mayores de 8 años con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Existe experiencia en niños y adolescentes de 10 a 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota. Se realizó un estudio de eficacia y seguridad de 12 semanas de duración más 40 semanas de exploración abierta. Se los trató con dosis de 5 a 20mg día. No hubo efectos detectables de rosuvastatina sobre el crecimiento, peso, índice de masa corporal o maduración sexual de estos pacientes.

Pacientes ancianos: estos pacientes podrían tener mayor riesgo de presentar miopatías, por lo cual se debe prescribir con precaución en este grupo etáreo.

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. (RIN)

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.(RIN)

Ciclosporina: Se ha informado un aumento significativo (7 veces) del ABC de la Rosuvastatina durante el tratamiento concomitante con ciclosporina. No se observó alteración de la concentración plasmática de la ciclosporina. Por lo tanto en pacientes que reciban ciclosporina, debe limitarse la dosis de Rosuvastatina Elea a 5 mg por día.

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

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

Monica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
ROSUVASTATINA ELEA – Comprimidos Recubiertos
Proyecto de Prospecto

gemfibrozil. Se debiera evitar la asociación de gemfibrozil y rosuvastatina. En caso de ser utilizada dicha asociación, no superar los 10 mg de rosuvastatina por día.

Lopinavir/Ritonavir: esta combinación aumentó significativamente el ABC de rosuvastatina. Por lo tanto se recomienda limitar la dosis de rosuvastatina a 10 mg diarios.

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 ABC de la Rosuvastatina, probablemente por aumento de la motilidad intestinal causada por la eritromicina.

Anticonceptivos / Hormonas de reemplazo: La Rosuvastatina aumenta el ABC 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

Cuando se administró Rosuvastatina en conjunto con Fenofibrato, no se observó un aumento clínicamente significativo en el ABC de ninguna de las dos drogas.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se analizaron en mayor detalle en otras secciones: rabdomiólisis con mioglobinuria y falla renal aguda y miopatía (incluyendo miositis) [ver Advertencias]. Anormalidades de las enzimas hepáticas [ver Advertencias].

En la base de datos de los estudios clínicos controlados con rosuvastatina (con placebo como control 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 una droga no se pueden comparar directamente con los porcentajes en los estudios clínicos de otra droga 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. Efectos adversos informados por $\geq 2\%$ de pacientes tratados con rosuvastatina y \geq placebo en estudios controlados con placebo (% de pacientes).

Reacción adversa	Rosuvastatina					Placebo
	5mg n:291	10mg n:283	20mg n:64	40mg n:106	Total n:744	
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
Mialgias	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

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. García
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

Veronica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.695.675

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
 ROSUVASTATINA ELEA – Comprimidos Recubiertos
 Proyecto de Prospecto

Otras reacciones adversas informadas en los estudios clínicos fueron dolor abdominal, mareos, hipersensibilidad (incluidos *rash*, prurito, urticaria y angioedema) y pancreatitis. También se registraron las siguientes anomalías de laboratorio: proteinuria positiva en tira reactiva y hematuria microscópica [véase Advertencias]; nivel elevado de creatina fosfoquinasa, transaminasas, glucosa, glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina; y anomalías en la función tiroidea. En un estudio que incluyó 981 participantes tratados con rosuvastatina 40mg (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 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. Efectos adversos reportados por $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con rosuvastatina y más que el placebo en estudio que incluyó 981 pacientes.

Reacción Adversa	Rosuvastatina 40mg n:700	Placebo n:281
Mialgia	12.7	12.1
Atralgia	10.1	7.1
Dolor de cabeza	6.4	5.3
Mareos	4.0	2.8
Aumento de CPK	2.6	0.7
Dolor abdominal	2.4	1.8
ALT > x3 límite superior del valor normal	2.2	0.7

En un estudio clínico que incluyó 17 802 participantes, en que se trataron con rosuvastatina 20mg a la mitad de los pacientes y al resto con placebo con el objetivo de demostrar si la administración de rosuvastatina a pacientes con niveles de LDL normales <130mg/dl y elevada PCR us, reducía el riesgo de eventos cardiovasculares, con un seguimiento de 1,9 años los % de discontinuación fueron: , 6,2% para el grupo placebo (más allá de la relación de causalidad del evento adverso con el tratamiento) y 6,6% de los pacientes del grupo rosuvastatina . Las mialgias fueron la reacción adversa más relacionada a discontinuación. Las reacciones adversas reportadas en más del 2% de los pacientes fueron: mialgias 7,6% grupo rosuvastatina vs 6,6% grupo placebo; artralgias 3,8% vs 3,2%, constipación 3,3% vs 3%; náuseas: 2,4% vs 2,3%

En este mismo estudio más pacientes en el grupo rosuvastatina reportaron diabetes mellitus (2,8%) vs 2,3% de grupo placebo. La hemoglobina glicosilada promedio aumentó 0,1% más en el grupo tratado con rosuvastatina, así mismo al finalizar el estudio más pacientes tratados con rosuvastatina tenían HbA1c >6,5 %.

Experiencia posterior a la comercialización: artralgia, hepatitis, ictericia, insuficiencia hepática 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 a la droga.

Pacientes pediátricos de 10 a 17 años: en un estudio controlado de 12 semanas de duración en niños y niñas después de la menarca el perfil de seguridad de 5 a 20mg de rosuvastatina

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Co - Directora Técnica
 M.N. 15.693

Veronica Grimoldi
 Apoderada
 DNI 22.895.875

ORIGINAL 0168



Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
ROSUVASTATINA ELEA – Comprimidos Recubiertos
Proyecto de Prospecto

diarios fue similar a placebo. Las elevaciones en CPK (creatinfosfoquinasa) fueron más frecuentes en niños tratados con rosuvastatina.

CONSERVACIÓN

Almacenar entre 15 y 30 °C en su envase original.

SOBREDOSIFICACION

No existe tratamiento específico para la sobredosis de Rosuvastatina. El paciente debe ser tratado sintomáticamente y se deben instituir medidas de soporte si se requieren. Se recomienda control de la función hepática y de la CPK. 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, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
Centro nacional de intoxicaciones: 0800-333-0160

PRESENTACIONES

Rosuvastina Elea 5 mg envases conteniendo 14; 15; 28 y 30 Comprimidos Recubiertos
Rosuvastina Elea 10 mg envases conteniendo 14; 15; 28 y 30 Comprimidos Recubiertos
Rosuvastina Elea 20 mg envases conteniendo 28 y 30 Comprimidos Recubiertos
Rosuvastina Elea 40 mg envases conteniendo 28 y 30 Comprimidos Recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°:
Laboratorio ELEA S.A.C.I.F.y A.
Sanabria 2353 – C1417AZE – Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Director Técnico: Isaac J. Nisenbaum, Farmacéutico.
Elaborado en Sanabria 2353, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha de la última revisión: .../.../...

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

Veronica Grimoldi
Apoderada
DNI 22.895.875