



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-100641644-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-100641644-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DENVER FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto y los nuevos proyectos de información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NONLIPID / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg; aprobado por Certificado N° 57.289.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma DENVER FARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada NONLIPID / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-06721708-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-06722399-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.289, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos y los nuevos proyectos de información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente.

Cumplido, archívese.

EX-2023-100641644-APN-DGA#ANMAT

Flb

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.02.01 16:29:19 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.01 16:29:21 -03:00



DENVER FARMA

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

NONLIPID® ROSUVASTATINA Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

-Cada comprimido recubierto de NONLIPID® 5 mg contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica) 5 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico anhidro, crospovidona, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, c.s.

-Cada comprimido recubierto de NONLIPID® 10 mg contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica) 10 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico anhidro, crospovidona, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, c.s.

-Cada comprimido recubierto de NONLIPID® 20 mg contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica) 20 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico anhidro, crospovidona, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, c.s.

-Cada comprimido recubierto de NONLIPID® 40 mg contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica) 40 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico anhidro, crospovidona, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Código ATC: C10A A07.

INDICACIONES

Hiperlipidemia y dislipidemia mixta:

NONLIPID® está indicado como terapia adyuvante a la dieta para reducir el C-total, LDL-C, ApoB, no HDL-C y triglicéridos elevados y para incrementar el HDL-C en pacientes adultos con hiperlipidemias primaria o dislipidemia mixta. Los agentes hipolipemiantes deben utilizarse en combinación con una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol cuando la respuesta a la dieta y las intervenciones no farmacológicas ha sido inadecuada.

Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (HeFH):

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


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
PRESIDENTE


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Bpssi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.993 - M.F. 10.247



Hipertrigliceridemia:

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

Disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III):

NONLIPID® está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia tipo III).

Hipercolesterolemia familiar homocigótica:

NONLIPID® está indicado como terapia adyuvante a otros tratamientos para la reducción de los lípidos (ej.: aféresis de LDL) o solo si dichos tratamientos no están disponibles para reducir el LDL-C, Colesterol total y ApoB en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Retraso de la progresión de la aterosclerosis:

NONLIPID® está indicado para el tratamiento adyuvante a la dieta para retrasar la progresión de la aterosclerosis en pacientes adultos como parte de una estrategia de tratamiento para reducir el Colesterol total y LDL-C a niveles objetivo.

Prevención primaria de eventos cardiovasculares:

En individuos sin evidencia clínica de enfermedad coronaria pero con riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular basado en la edad (≥ 50 años en hombres y ≥ 60 años en mujeres), PCR vs ≥ 2 mg/L, y la presencia de por lo menos un factor de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, HDL-C bajo, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, NONLIPID® está indicado para:

- reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, angina inestable y revascularización miocárdica.

Limitaciones de uso:

No se estudió NONLIPID® en dislipidemias Tipo I y V de Fredrickson.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción:

La Rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima que convierte la 3-hidroxi-3metilglutaril Co A en mevalonato, un precursor del colesterol. Tanto los estudios in vivo realizados en animales como in vitro, han demostrado que la Rosuvastatina presenta una alta selectividad hepática. En estudios in vivo e in vitro, la Rosuvastatina produce sus efectos sobre los lípidos 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, la Rosuvastatina inhibe la síntesis hepática de VLDL, por lo cual reduce la cantidad total de partículas VLDL y LDL.

Propiedades Farmacocinéticas

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 administración oral. Tanto la concentración máxima (C_{máx}) como el área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo (AUC) aumentaron en una proporción aproximada a la dosis de Rosuvastatina. La biodisponibilidad absoluta de Rosuvastatina es de aproximadamente el 20%. La administración de Rosuvastatina con los alimentos no afecta el AUC de la misma. 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 la Rosuvastatina es de alrededor de 134 litros. La Rosuvastatina se une en un 88% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. La unión es reversible e independiente de las concentraciones plasmáticas.


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
PRESIDENTE


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Bpssi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.593 - M.F. 10.247



Metabolismo: la Rosuvastatina es metabolizada; aproximadamente un 10%. 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 una sexta parte a la mitad de la actividad inhibitoria de la Rosuvastatina sobre la HMG-CoA reductasa.

En general, la Rosuvastatina representa más del 90% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa plasmática.

Excreción: después de la administración oral, la Rosuvastatina y sus metabolitos se excretan principalmente por las heces (90%). La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de la Rosuvastatina es de aproximadamente 19 horas.

Después de una dosis intravenosa, aproximadamente el 28% del clearance total fue a través de la vía renal, y el 72% a través de la vía hepática.

Poblaciones especiales

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

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

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 ($Cl_{cr} \geq 30$ 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 ($Cl_{cr} < 30$ mL/min/1,73m²) que no recibían hemodiálisis en comparación con sujetos sanos ($Cl_{cr} > 80$ mL/min/1,73m²).

Hemodiálisis: las concentraciones plasmáticas en estado estable de Rosuvastatina en pacientes con hemodiálisis crónica fueron aproximadamente 50% mayor 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 $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC aumentaron en un 60% y 5%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal. En pacientes con enfermedad de Child Pugh B, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC aumentaron en un 100% y 21% respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal.

Interacciones medicamentosas

El clearance de Rosuvastatina no depende del metabolismo mediado por el citocromo P4503A4 en un grado clínicamente significativo.

La Rosuvastatina es un sustrato para ciertos transportadores de proteínas incluyendo el transportador poliproteína 1B1 de captación hepática (OATP1B1) y el transportador de eflujo de proteínas resistentes del cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de Rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras (ej: ciclosporina, ciertos inhibidores de la proteasa de VIH) puede resultar en concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina aumentadas y un riesgo aumentado de miopatía (ver Posología y Modo de administración). Se recomienda que los prescriptores consulten la información relevante al considerar la administración de estos productos junto con Rosuvastatina.

Tabla 1. Efecto de las Drogas coadministradas sobre la exposición sistémica de Rosuvastatina


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
PRESIDENTE


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Bpssi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.593 - M.F. 10.247



DENVER FARMA

Fármaco administrado en forma concomitante y régimen de dosificación	Rosuvastatina		
		Cociente medio (Proporción con/sin fármacos administrados en forma concomitante) Sin efecto=1,0	
	Dosis (mg) ¹	Cambio en AUC	Cambio en C _{máx}
Ciclosporina – dosis estable requerida (75mg – 200 mg 2 / día)	10 mg, 1/día durante 10 días	7,1 ²	11 ²
Combinación de atazanavir/ ritonavir de 300 mg / 100 mg, 1/ día durante 8 días	10 mg	3,1 ²	7 ²
Simeprevir 150 mg, 1 vez al día durante 7 días	10 mg, dosis única	2,8 ² (2,3 – 3,4) ³	3,2 ² (2,6 – 3,9) ³
Combinación de lopinavir / ritonavir de 400 mg/ 100 mg, 2/ día durante 17 días	20 mg, 1/ día durante 7 días	2,1 ² (1,7 -2,6) ³	5 ² (3,4 – 6,4) ³
Clopidogrel 300 mg de carga, seguido de 75 mg a las 24 hrs	20 mg	↑ 2 veces	
Gemfibrozil 600 mg, 2 /día durante 7 días	80 mg	1,9 ² (1,6 – 2,2) ³	2,2 ² (1,8 – 2,7) ³
Eltrombopag 75 mg, 1/día durante 5 días	10 mg	1,6 (1,4 – 1,7) ³	2 (1,8 – 2,3) ³
Darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg, 2/día durante 7 días	10 mg, 1/día durante 7 días	1,5 (1,0 – 2,1) ³	2,4 (1,6 – 3,6) ³
Combinación de tipranavir / ritonavir de 500mg/ 200 mg, 2/día durante 11 días	10 mg	1,4 (1,2-1,6) ³	2,2 (1,8 – 2,7) ³
Dronedarone 400 mg 2/ día	10 mg	1,4	
Itraconazol 200 mg, 1/día durante 5 días	10 mg ó 80 mg	1,4 (1,2-1,6) ³ 1,3 (1,1 – 1,4) ³	1,4 (1,2 – 1,5) ³ 1,2 (0,9 – 1,4) ³
Ezetimibe 10 mg 1/día durante 14 días	10 mg, 1/día durante 14 días	1,2 (0,9 – 1,6) ³	1,2 (0,8-1,6) ³
Fosamprenavir / ritonavir 700 mg / 100 mg, 2/día durante 7 días	10 mg	1,1	1,5
Fenofibrato 67 mg, 3/día durante 7 días	10 mg	↔	1,2 (1,1 – 1,3) ³
Rifampicina 450 mg, 1/día durante 7 días	20 mg	↔	
Antiácido combinado de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. Administrado simultáneamente cada 2 horas	40 mg 40 mg	0,5 ² (0,4-0,5) ³ 0,8 (0,7-0,9) ³	0,5 ² (0,4-0,6) ³ 0,8 (0,7-1,0) ³
Ketoconazol 200 mg, 2/día durante 7 días	80 mg	1,0 (0,8 – 1,2) ³	1,0 (0,7 – 1,3) ³
Fluconazol 200 mg, 1/día durante 11 días	80 mg	1,1 (1,0-1,3) ³	1,1 (0,9-1,4) ³
Eritromicina 500 mg, 4/día durante 7 días	80 mg	0,8 (0,7 – 0,9) ³	0,7 (0,5 – 0,9) ³

¹Dosis única salvo indicado lo contrario

²Clinicamente significativo (ver Posología y modo de administración, Advertencias y Precauciones)

³Cociente medio con IC del 90% (con/sin fármacos administrados en forma concomitante, por ejemplo, 1=ningún cambio, 0.7=30% de disminución, 11=11 veces mayor en la exposición)


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
PRESIDENTE


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Bpssi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.993 - M.F. 10.247



DENVER FARMA

Tabla 2. Efecto de la co administración de la Rosuvastatina sobre la Exposición sistémica a otras drogas

Régimen de dosificación Rosuvastatina	de de	Droga coadministrada		
		Cociente medio (Proporción con/sin fármacos administrados en forma concomitante) Sin efecto=1,0		
		Nombre y Dosis	Cambio en AUC	Cambio en C _{máx}
40 mg por día durante 10 días		Warfarina 25 mg, dosis única	R- Warfarina 1,0 (1,0-1,1) ² S-Warfarina 1,1 (1,0-1,1) ²	R- Warfarina 1,0 (0,9-1,0) ² S-Warfarina 1,0 (0,9-1,1) ²
40 mg por día durante 12 días		Digoxina 0,5 mg, dosis única	1,0 (0,9-1,2) ²	1,0 (0,9-1,2) ²
40 mg por día durante 28 días		Anticonceptivo oral (etil estradiol 0,035 mg y norgestrel 0,180, 0,215 y 0,250 mg) por día durante 21 días	EE 1,3 (1,2 – 1,3) ² NG 1,3 (1,3-1,4) ²	EE 1,3 (1,2 – 1,3) ² NG 1,3 (1,1-1,3) ²

EE: etinil estradiol NG: norgestrel

¹Efectos farmacodinámicos clínicamente significativos (ver Advertencias y precauciones)

² Cociente medio con IC del 90% (con/sin fármacos administrados en forma concomitante, por ejemplo, 1=ningún cambio, 0.7=30% de disminución, 11=11 veces mayor en la exposición)

Acido Fusídico: No se han realizado estudios de interacción con Rosuvastatina y ácido fusídico. Al igual que con otras estatinas, se han reportado eventos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiolisis, en etapa de post comercialización con Rosuvastatina y ácido fusídico administrados concomitantemente. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca y la suspensión temporal del tratamiento con Rosuvastatina puede ser apropiado.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Información general de dosificación

El rango de dosis de NONLIPID[®] es de 5 a 40 mg por vía oral una vez por día.

La dosis inicial habitual es de 10 – 20 mg.

Se puede administrar NONLIPID[®] como dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

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

Luego del inicio o del ajuste de la dosis de NONLIPID[®], 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 NONLIPID[®] solo 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 Heterocigota en Pacientes Pediátricos (10 a 17 años de edad):

El rango de la dosis habitual de NONLIPID[®] 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 e Indicaciones). Los ajustes se deben realizar a intervalos de 4 semanas o más.

Hipercolesterolemia familiar homocigota:

La dosis inicial recomendada de NONLIPID[®] es de 20 mg una vez al día. La respuesta a la terapia debe ser estimada a partir de niveles de pre-aféresis de C-LDL.

Dosis en pacientes asiáticos


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
PRESIDENTE


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Bps
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.993 - M.F. 10.247



DENVER FARMA

En pacientes asiáticos, se debe considerar comenzar el tratamiento con NONLIPID® 5mg una vez al día debido al aumento de las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina. El aumento de la exposición sistémica se debe tomar en consideración en el tratamiento de pacientes asiáticos no controlados adecuadamente con dosis de hasta 20 mg/día (Ver Uso en poblaciones específicas y Características farmacológicas).

Empleo con ciclosporinas, lopinavir-ritonavir o atazanavir-ritonavir: en estos pacientes bajo tratamiento con ciclosporinas, la dosis deberá limitarse a 5 mg una vez al día.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopía: en estos pacientes la dosis de inicio recomendada es de 5 mg.

La dosis de 40 mg esta contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopía/rabdomiólisis. Dichos factores incluyen:

-Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 60 ml / ml).

-Hipotiroidismo.

-Historial personal o familiar de alteraciones musculares HEREDITARIAS.

-Historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Uso con terapias concomitantes:

Pacientes que utilizan ciclosporina:

La dosis de NONLIPID® no debe exceder los 5 mg diarios (Ver Advertencias y precauciones, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, Características farmacológicas).

Pacientes que utilizan gemfibrozil:

Iniciar la terapia con NONLIPID® 5 mg una vez al día. La dosis de NONLIPID® no debe exceder los 10 mg una vez al día (Ver Advertencias y precauciones, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, Características farmacológicas).

Pacientes que utilizan atazanavir y ritonavir, lopinavir y ritonavir o simeprevir:

Iniciar la terapia con NONLIPID® 5 mg una vez al día. La dosis de NONLIPID® no debe exceder los 10 mg una vez al día (Ver Advertencias y precauciones, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, Características farmacológicas).

Dosis en pacientes con insuficiencia renal severa:

Para pacientes con deterioro renal severo ($Cl_{cr} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) que no estén en hemodiálisis, la dosis de NONLIPID® debe iniciarse con 5 mg una vez al día y no debe exceder los 10 mg diarios (Ver Uso en Poblaciones específicas y Características farmacológicas).

CONTRAINDICACIONES

NONLIPID® está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este producto. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupción, prurito, urticaria y angioedema con Rosuvastatina (Ver Reacciones adversas).
- Pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de los niveles de transaminasa hepática (Ver Advertencias y Precauciones).
- Pacientes con Miopatías.
- Pacientes que reciben ciclosporinas concomitantes.
- Mujeres que están embarazadas o planifican quedar embarazadas. Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol. Rosuvastatina puede causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada. Además, 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 debe informar sobre el peligro potencial para el feto y la falta de beneficio clínico conocida con el uso continuado durante el embarazo (Ver Uso en poblaciones específicas).
- Lactancia: Dado que otras drogas de esta clase pasan a la leche materna y que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tienen el potencial de causar reacciones adversas


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
PRESIDENTE


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Bpssi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.993 - M.F. 10.247



graves en los lactantes, se les debe advertir a las mujeres que necesitan ser tratadas con Rosuvastatina que no amamanten (Ver Uso en poblaciones específicas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Reacciones adversas cutáneas severas:* Se han reportado reacciones adversas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que podrían ser potencialmente de riesgo de vida o fatal. En el momento de la prescripción, debería advertirse a los pacientes acerca de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas y ser monitoreados de cerca. En caso que aparezcan signos y síntomas sugestivos de esta reacción deberá suspenderse la medicación inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo.

El tratamiento con Rosuvastatina no debería restablecerse en ningún momento en los pacientes que han desarrollado SSJ o DRESS.

- *Efectos musculoesqueléticos:* Se han informado casos de miopatía y rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda secundaria debido a mioglobinuria, con el uso de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo la Rosuvastatina. Estos riesgos pueden ocurrir con cualquier nivel de dosificación, pero aumentan con la dosis más alta (40mg).

NONLIPID® se debe prescribir con cuidado en pacientes con factores que predispongan a la miopatía (por ejemplo ≥ 65 años de edad, hipotiroidismo tratado inadecuadamente, deterioro renal).

El riesgo de sufrir miopatía durante el tratamiento con Rosuvastatina puede aumentar con la administración concurrente de algunas otras terapias reductoras de lípidos (fibratos o niacina), gemfibrozil, ciclosporina, atazanavir/ritonavir, lapinavir/ritonavir, o simeprevir (ver Posología y modo de administración e interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Se reportaron casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, con el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina, coadministrada con colchicina y se debe tener precaución cuando se prescribe NONLIPID® con colchicina (Ver Interacciones medicamentosas).

El tratamiento con NONLIPID® se debe discontinuar si se observan niveles marcadamente elevados de creatin quinasa (CPK), o si se diagnostica o se sospecha una miopatía. La terapia con NONLIPID® 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.

-En pocos casos, se ha reportado que las estatinas indujeron *de novo* o agravaron una miastenia gravis o miastenia ocular preexistentes. NONLIPID® debería interrumpirse en caso de agravamiento de los síntomas. Se ha reportado recurrencia cuando se volvió a administrar la misma estatina o estatina diferente.

- *Anormalidades en las enzimas hepáticas:* Se recomienda que las pruebas de enzimas hepáticas se realicen antes del inicio del tratamiento con NONLIPID®, y si aparecen signos o síntomas de daño hepático.

Se han informado aumentos en las transaminasas séricas (AST(SGOT) o ALT (SGPT) con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina. En la mayoría de los casos, las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron o mejoraron con la terapia continua o después de una breve interrupción en la terapia. Hubo dos casos de ictericia, en los que no se pudo determinar una relación con la terapia de NONLIPID®, los cuales se resolvieron después de la discontinuación de la terapia. No hubo casos de insuficiencia hepática o enfermedad hepática irreversible en los estudios clínicos.

En un análisis combinado de estudios controlados con placebo, los aumentos en las transaminasas séricas a > 3 veces el límite superior de los valores normales se produjo en el 1,1% de los


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
PRESIDENTE


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Bpssi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.593 - M.F. 10.247



pacientes que tomaron Rosuvastatina en comparación con el 0,5% de los pacientes tratados con placebo.

Se reportaron casos raros de postcomercialización de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que utilizan estatinas, incluyendo Rosuvastatina. Si ocurren daños hepáticos serios con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con NONLIPID®, se debe interrumpir inmediatamente la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa, no reanudar la terapia con Rosuvastatina.

NONLIPID® se debe usar con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática crónica (Ver Propiedades farmacodinámicas, Poblaciones Especiales / Insuficiencia hepática). La enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes inexplicables de transaminasas, son contraindicaciones para el uso de Rosuvastatina (Ver contraindicaciones).

- *Anticoagulante cumarínicos concomitantes:* Es necesario tener precaución cuando se administran anticoagulantes junto con Rosuvastatina debido a la potenciación de los anticoagulantes tipo cumarina para prolongar el tiempo de protrombina/RIN. En los pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y Rosuvastatina de manera concomitante, se debe determinar el RIN antes de iniciar el tratamiento con Rosuvastatina y con una frecuencia suficiente durante los primeros tiempos de la terapia, a fin de asegurar que no se produzca una significativa alteración del RIN (Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

- *Proteinuria y Hematuria:* En un 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 comparado con aquellos que tomaron menores dosis de Rosuvastatina o con aquellos que tomaron otros inhibidores de la HGM-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 significancia clínica de este hallazgo, se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes tratados con terapia de Rosuvastatina con proteinuria y/o hematuria persistente inexplicable durante la evaluación rutinaria de orina.

- *Efectos endócrinos:* Se han reportado aumentos de los niveles de HbA1c y de glucosa sérica en ayunas con el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina. Basado en datos de ensayos clínicos con Rosuvastatina, en algunos casos, estos aumentos pueden superar el umbral para el diagnóstico de la diabetes mellitus (Ver Reacciones Adversas).

Si bien los estudios clínicos han demostrado que Rosuvastatina como droga única no reduce la concentración plasmática basal de cortisol ni deteriora la reserva adrenal, se debe tener cuidado si se administra Rosuvastatina con drogas que pueden disminuir las hormonas esteroides endógenas tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

- *Miopatía necrotizante inmunomediada:* 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.

Uso en Poblaciones Específicas

- *Uso Pediátrico:* La seguridad y eficacia de Rosuvastatina en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota fueron evaluados 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 eventos adversos en general similar al de los pacientes tratados con placebo. Aunque no todas las reacciones adversas identificadas en la población adulta han sido observadas en ensayos clínicos con niños y pacientes adolescentes, se deben considerar las mismas advertencias y precauciones que en los adultos. No hubo un 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 los adolescentes de sexo femenino se les debe aconsejar sobre los métodos anticonceptivos apropiados mientras se encuentren en tratamiento con Rosuvastatina (Ver Uso en Poblaciones



DENVER FARMA

específicas). La Rosuvastatina no ha sido estudiada en ensayos clínicos controlados involucrando pacientes prepúberes o en pacientes menores de 10 años de edad. La dosis de Rosuvastatina superiores a los 20 mg no han sido estudiadas en la población pediátrica.

La experiencia en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigota se limita a ocho pacientes (de 8 años de edad y más).

En un estudio de farmacocinética, 18 pacientes (9 niños y 9 niñas) de 10 a 17 años de edad con HF heterocigota recibieron dosis orales únicas y múltiples de Rosuvastatina. Tanto C_{max} como AUC de Rosuvastatina fueron similares a los valores observados en sujetos adultos a los que se les administraron las mismas dosis.

- *Uso Geriátrico:* Los pacientes geriátricos tienen mayor riesgo de sufrir miopatías y NONLIPID® se debe prescribir con precaución a dichos pacientes (Ver Advertencias y precauciones Y Características farmacológicas).

- *Insuficiencia Renal:* La exposición a la Rosuvastatina no se ve influenciada por el deterioro renal de leve a moderado ($Cl_{cr} \geq 30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$); 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 NONLIPID® se debe ajustar en los pacientes con deterioro renal severo ($Cl_{cr} < 30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) que no requieren hemodiálisis (Ver Posología y Modo de administración, Advertencias y precauciones y Características farmacológicas).

- *Insuficiencia Hepática:* NONLIPID® 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 causada por alcohol aumenta la exposición a la Rosuvastatina; NONLIPID® debe ser administrado con precaución en estos pacientes (Ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Características farmacológicas)

- *Lactosa:* Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

- *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 NONLIPID® se debe ajustar en los pacientes asiáticos NONLIPID®.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

- *Ciclosporina:* La ciclosporina aumentó siete veces la exposición (AUC) a la Rosuvastatina. Por lo tanto, en pacientes que toman ciclosporina, la terapia debe limitarse a NONLIPID® 5 mg una vez por día (Ver Posología y Modo de Administración, Advertencias y Precauciones Y Características farmacológicas).

- *Gemfibrozil:* El gemfibrozil aumentó significativamente la exposición a la Rosuvastatina. Debido a un riesgo aumentado observado de miopatía/rabdomiólisis, el tratamiento concomitante con NONLIPID® y gemfibrozil debe evitarse. Si se emplea de manera concomitante, la dosis de NONLIPID® no debe exceder los 10 mg una vez por día (Ver Características farmacológicas).

- *Inhibidores de la proteasa:* La administración concomitante de Rosuvastatina con ciertos inhibidores de la proteasa posee diferentes efectos sobre la exposición de Rosuvastatina. Simeprevir, que es un inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC), o combinaciones de atazanavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir, que son inhibidores de la proteasa del VIH-1, aumenta la exposición a rosuvastatina (AUC) hasta tres veces (Ver Tabla 1 – Propiedades farmacológicas). Para estos inhibidores de la proteasa, la dosis de NONLIPID® no debe exceder los 10 mg una vez al día. La combinación de fosamprenavir/ritonavir o tipranavir/ritonavir, que son inhibidores de la proteasa VIH-1, produce un pequeño o ningún cambio en la exposición a Rosuvastatina. Se debe tener en precaución cuando se administra Rosuvastatina en forma concomitante con inhibidores de la proteasa (Ver Posología y Modo de administración, Advertencias y precauciones y Características farmacológicas).


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
PRESIDENTE


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Bpssi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.993 - M.F. 10.247



DENVER FARMA

- **Anticoagulantes cumarínicos:** La Rosuvastatina aumentó significativamente el RIN en pacientes que recibían anticoagulantes cumarínicos, por lo tanto, se debe tener precaución al administrar anticoagulantes cumarínicos junto con Rosuvastatina. En pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y NONLIPID® de manera concomitante, se debe determinar el RIN antes de iniciar el tratamiento con NONLIPID® 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).
- **Niacina:** El riesgo de efectos adversos músculo-esqueléticos puede ser mayor cuando se utiliza Rosuvastatina en combinación con dosis modificadas de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina; por lo que se debe tener precaución cuando se prescribe concomitantemente con NONLIPID®. (Ver Advertencias y precauciones).
- **Fenofibrato:** Cuando se coadministró Rosuvastatina con fenofibrato, no se observó un aumento clínicamente significativo en el AUC de Rosuvastatina o fenofibrato. Debido a que existe riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa concomitantemente con fenofibratos, se debe tener precaución al prescribir fenofibratos con NONLIPID® (Ver Advertencias y precauciones y características farmacológicas).
- **Colchicina:** Se reportaron casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, con el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina, coadministrados con colchicina, y se debe tener precaución cuando se prescriba NONLIPID® con colchicina (Ver Advertencias y precauciones).
- **Ticagrelor:** Ticagrelor puede ocasionar insuficiencia renal y puede afectar la excreción de Rosuvastatina, incrementando el riesgo de acumulación de Rosuvastatina. En algunos casos, la administración concomitante de Ticagrelor y Rosuvastatina llevo a una disminución de la función renal, rabdomiólisis e incremento del valor de CPK (creatin fosfoquinasa). Se recomienda control con prueba de función renal y CPK mientras se utilice Ticagrelor y Rosubastatina en forma concomitante.

Embarazo y lactancia

Embarazo:

Efectos teratogénicos: Categoría X

La Rosuvastatina está contraindicada 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 las drogas reductoras de lípidos durante el embarazo debe tener un impacto menor en los resultados a largo plazo de la terapia contra la hiperlipidemias primaria (Ver Contraindicaciones).

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de Rosuvastatina en mujeres embarazadas. Hubo informes esporádicos de anomalías 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 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 la droga comenzó antes del embarazo y se suspendió durante el primer trimestre cuando se detectó el embarazo.

Rosuvastatina atraviesa la placenta en ratas y conejos. En ratas, la Rosuvastatina no fue teratogénico en exposiciones sistémicas equivalentes a una dosis terapéutica humana de 40 mg/día. En 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 a dosis equivalentes a la dosis humana de 40 mg/día.

La Rosuvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si la paciente queda embarazada mientras está siendo tratada con rosuvastatina, se deberá advertir


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
PRESIDENTE


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Bpssi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.993 - M.F. 10.247



sobre el riesgo potencial para el feto y la falta de beneficio clínico conocido con el uso continuo durante el embarazo.

Uso en la Lactancia:

Se desconoce si la Rosuvastatina es excretada en la leche humana, pero una pequeña cantidad de otras drogas 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 de la leche materna humana. Dado que otras drogas 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 debe advertir a las mujeres que necesitan ser tratadas con Rosuvastatina que no amamenten (Ver Contraindicaciones).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas con Rosuvastatina son generalmente leves y transitorias. En estudios clínicos controlados, menos del 4% de los pacientes tratados con Rosuvastatina debieron discontinuar el tratamiento debido a reacciones adversas.

Basándose en los datos de estudios clínicos y a la experiencia postcomercialización, la siguiente tabla muestra el perfil de las reacciones adversas de Rosuvastatina. Las reacciones adversas listadas abajo son clasificadas de acuerdo a la frecuencia y a la clasificación por sistema de órgano.

Las frecuencias de reacciones adversas son ordenadas de acuerdo a la siguiente convención: Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); No común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); Muy raro ($< 1/10.000$); Desconocido (no se puede estimar de los datos disponibles).

Clasificación por sistema de órganos	Común	No Común	Raro	Muy Raro	Desconocido
Desórdenes del Sistema sanguíneo y linfático			Trombocitopenia		
Desórdenes del Sistema inmune			Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema		
Desórdenes endocrinos	Diabetes mellitus ¹				
Desórdenes Psiquiátricos					Depresión
Desórdenes del Sistema nervioso	Dolor de cabeza Mareo			Polineuropatía Pérdida de memoria	Neuropatía periférica Disturbios del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas) Miastenia gravis
Desórdenes oculares					Miastenia ocular
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediatinales					Tos Dispnea
Desórdenes gastrointestinales	Constipación Nausea Dolor		Pancreatitis		Diarrea



DENVER FARMA

	abdominal				
Desórdenes hepatobiliares			Aumento de las transaminasas hepáticas	Ictericia Hepatitis	
Desórdenes cutáneos y tejidos subcutáneos		Pruritus Rash Urticaria			Síndrome Stevens-Johnson Reacciones a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Desórdenes músculo - esqueléticos y tejidos conectivo	Mialgia		Miopatía (incluyendo miositis) Rabdomilosis	Artralgia	Desórdenes del tendón, a veces complicado con ruptura. Idiopatía necrotizante inmunomediada
Desórdenes renales y urinarios				Hematuria	
Desórdenes del sistema reproductivo y senos				Ginecomastia	
Desórdenes generales y en el sitio de administración	Astenia				Edema

¹La frecuencia depende de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucosa en sangre en ayunas ≥ 5.6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², aumento de triglicéridos, antecedentes de hipertensión)

Como sucede con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas tiende a depender de la dosis.

Efectos renales: Se observó en pacientes tratados con Rosuvastatina, proteinuria, detectada mediante tiras reactivas y principalmente de origen tubular. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece espontáneamente en la terapia continuada. La revisión de los datos de los estudios clínicos y la experiencia postcomercialización no identificó una causa asociada entre la proteinuria y una afección renal aguda o progresiva.

Se observó hematuria en pacientes tratados con Rosuvastatina, los datos de estudios clínicos mostraron que la ocurrencia es baja.

Efectos musculoesqueléticos: Los efectos musculoesqueléticos por ej.: mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y raramente rabdomilosis con y sin falla renal aguda fueron reportado en pacientes tratados con Rosuvastatina, en todas las dosis y en particular con dosis de 20 mg.

La relación dosis – aumento de CK se observó en pacientes que se le administraba Rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados ($> 5 \times \text{ULN}$), el tratamiento se debería discontinuar.

Efectos hepáticos: Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la relación dosis-aumento de transaminasas fue observada en un número escaso de pacientes, que tomaron Rosuvastatina; la mayoría de los casos son leves, asintomáticos y transitorios.

Los siguientes efectos adversos fueron observados con algunas estirinas:

- disfunción sexual
- casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con terapias prolongadas


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
PRESIDENTE


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.993 - M.F. 10.247



DENVER FARMA

- los reportes por rabdomiolisis, serios eventos renales y serios eventos hepáticos (consistiendo principalmente en aumento de las transaminasas) fueron a dosis mayores a 40 mg.

Población pediátrica: Elevación de la creatinina kinasa >10xULN y síntomas musculares, seguido a ejercicios o a la incrementación de la actividad física fue observado más frecuentemente en la semana 52 de los estudios clínicos en niños y adolescentes comparados con los adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad de la Rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes comparados con adultos.

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

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIS

No existe tratamiento específico. En el caso de sobredosis, el paciente debe tratarse sintomáticamente y se deben implementar las medidas de soporte que se requiera. La hemodiálisis no aumenta de manera significativa el clearance de rosuvastatina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

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

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

MODO DE CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente entre 10° y 30°C.

PRESENTACIONES

NONLIPID® 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg

Envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos para uso Hospitalario exclusivo.

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

-llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.289

DENVER FARMA S.A.

Mozart S/N, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Tombazzi – Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Agosto 2023

Disposición ANMAT N°:


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
PRESIDENTE


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Bpssi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.593 - M.F. 10.247



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-100641644 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.19 10:57:12 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.19 10:57:13 -03:00



DENVER FARMA

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

NONLIPID® ROSUVASTATINA Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea detenidamente toda la información antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento le ha sido recetado a Usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos o si sufre un efecto adverso no mencionado en este prospecto, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento sólo puede ser dispensado con receta médica

Que contiene NONLIPID®

-Cada comprimido recubierto de NONLIPID® 5 mg contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica) 5 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico anhidro, crospovidona, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, c.s.

-Cada comprimido recubierto de NONLIPID® 10 mg contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica) 10 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico anhidro, crospovidona, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, c.s.

-Cada comprimido recubierto de NONLIPID® 20 mg contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica) 20 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico anhidro, crospovidona, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, c.s.

-Cada comprimido recubierto de NONLIPID® 40 mg contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica) 40 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico anhidro, crospovidona, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, c.s.

Contenido de la información para el paciente:

1. Qué es NONLIPID® y para qué se utiliza?
2. Qué necesita saber antes de comenzar a usar NONLIPID®?
3. Cómo debo tomar NONLIPID®?
4. Cuáles son los posibles efectos adversos de NONLIPID®?
5. Cómo debo conservar NONLIPID®?
6. Contenido del envase

1. Qué es NONLIPID® y para que se utiliza?

NONLIPID® es un medicamento que contiene un fármaco llamado Rosuvastatina cálcica, que reduce el colesterol.


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
PRESIDENTE


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Bpssi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.993 - M.F. 10.247



DENVER FARMA

Además del colesterol ingerido con la dieta, la mayor parte del colesterol del cuerpo es producido en el hígado. El fármaco Rosuvastatina contenido en NONLIPID[®] actúan de dos maneras: reduce la producción de colesterol en el hígado, y disminuye el colesterol circulante en la sangre mediante su absorción por el hígado.

NONLIPID[®] se utiliza junto con una dieta de bajo contenido de grasas, para:

- reducir el nivel de su colesterol “malo” (colesterol LDL)
- aumentar el nivel de colesterol “bueno” (colesterol HLD)
- reducir el nivel de grasa en sangre (triglicéridos)
- retardar la formación de depósitos de grasa (placa) en las paredes de los vasos sanguíneos.

NONLIPID[®] es para pacientes que no pueden controlar sus niveles de colesterol sólo con dieta y ejercicio.

NONLIPID[®] se utiliza para reducir el riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares en hombres de 50 años de edad o mayores y mujeres de 60 años de edad o mayores, que no tienen enfermedad cardíaca conocida, pero que tienen ciertos factores de riesgo adicionales.

Se desconoce si NONLIPID[®] es seguro y eficaz en personas que tienen dislipidemias de Fredrickson Tipo I y V.

Se desconoce si NONLIPID[®] es seguro y eficaz en niños de 10 años de edad o en niñas que no han comenzado su período (menstruación).

2. Qué necesita saber antes de comenzar a usar NONLIPID[®]?

No tome NONLIPID[®] si usted:

- es alérgico a Rosuvastatina cálcica o a cualquiera de los componentes de NONLIPID[®]. Consulte al inicio de esta Información para el Paciente para obtener la composición de este medicamento.
- tiene problemas hepáticos
- presenta miopía
- está bajo tratamiento con ciclosporinas
- está embarazada o piensa que podría estar embarazada, o está planeando quedar embarazada. NONLIPID[®] podría dañar a su bebé. Si usted quedara embarazada durante el tratamiento con NONLIPID[®], deje de tomarlo y llame al médico de inmediato.
- está amamantando. Los medicamentos como NONLIPID[®] pueden pasar a la leche materna y puede dañar a su bebé. Se desconoce si NONLIPID[®] pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir la mejor manera de alimentar a su bebé, si usted toma NONLIPID[®].

Qué debo informarle al médico antes y durante el tratamiento con NONLIPID[®]?

Informe al médico si usted:

- tiene dolor muscular inexplicable o debilidad
- tiene o ha tenido problemas de riñón
- tiene o ha tenido problemas de hígado
- toma más de 2 vasos por día de bebidas alcohólicas
- tiene problemas de tiroides
- tiene 65 años de edad o más
- es de ascendencia asiática
- tiene intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia a la lactosa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa
- está embarazada o piensa que puede estar embarazada o está planeando quedar embarazada está amamantando.
- Si tiene o ha tenido miastenia (una enfermedad que cursa con debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar) o miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares), ya que las estatinas a veces pueden agravar la enfermedad o provocar la aparición de miastenia


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
PRESIDENTE


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Bpssi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.993 - M.F. 10.247



DENVER FARMA

Informe a su médico si alguna vez ha desarrollado una erupción cutánea grave o descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca después de tomar medicamentos, antes de iniciar el tratamiento con Rosuvastatina. Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson (una reacción al medicamento que comienza con síntomas similares a los de la gripe, seguidos de un sarpullido doloroso) y/o una reacción al fármaco con aumento de glóbulos blancos llamados eosinófilos y síntomas sistémicos (lo que se se ha dado en llamar síndrome DRESS), en asociación con el uso de fármacos, incluyendo Rosuvastatina. Suspenda el medicamento y consulte inmediatamente al médico si nota lesiones en la piel como las que se describen más abajo en la sección 4. Si durante el tratamiento el paciente desarrolla una reacción cutánea grave tal como el Síndrome de Stevens-Johnson o Síndrome DRESS, el medicamento no debe reiniciarse en ningún momento.

Informe al médico sobre todos los medicamentos que usted está tomando, incluyendo los medicamentos de prescripción y venta libre, vitaminas y suplementos herbarios.

Hable con su médico antes de comenzar a tomar cualquier medicamento nuevo.

Algunos medicamentos pueden interactuar con NONLIPID[®], causando efectos colaterales.

NONLIPID[®] puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar el funcionamiento de NONLIPID[®].

Es especialmente importante, informar a su médico, si usted está tomando:

- ciclosporina (un medicamento para su sistema inmunológico).
- gemfibrozil (un medicamento derivado del ácido fabrico para reducir el colesterol).
- medicamentos antivirales incluyendo medicamentos para tratar el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o inhibidores de la proteasa de la hepatitis C (como lopinavir, ritonavir, fosamprenavir, tipranavir, atazanavir o simeprevir).
- ciertos medicamentos antifúngicos (como itraconazol, ketoconazol y fluconazol).
- anticoagulantes cumarínicos (medicamentos que previenen coágulos sanguíneos, como la warfarina), debido a que puede aumentar el riesgo de hemorragia.
- niacina o ácido nicotínico.
- derivados del ácido fabrico (tales como fenofibrato).
- colchicina (un medicamento utilizado para tratar la gota).
- ticagrelor (utilizado para prevenir la formación de coágulos) debido a que este medicamento puede alterar la función del riñón y favorecer la acumulación de Rosuvastatina en el cuerpo.

Consulte a su médico, si usted no está seguro. Es importante que usted conozca todos los medicamentos que toma. Lleve un listado de ellos con usted, para mostrarle al médico, al momento de renovar su receta.

3. Cómo debo tomar NONLIPID[®]?

- Tome NONLIPID[®] exactamente como le indicó su médico.

Tome NONLIPID[®] por vía oral, 1 vez al día. Trague el comprimido entero. El rango de dosis de NONLIPID[®] es de 5 a 40 mg por vía oral una vez por día.

- No cambie su dosis ni suspenda NONLIPID[®] sin consultar con su médico, incluso si usted se está sintiendo bien. Su médico puede pedirle un análisis de sangre, para controlar sus niveles de colesterol antes y durante su tratamiento con NONLIPID[®]. Su médico puede cambiar la dosis de NONLIPID[®] si es necesario.
- Su médico le puede indicar comenzar con una dieta para reducir el colesterol antes de darle NONLIPID[®]. Cuando el médico le indique NONLIPID[®], deberá continuar con esta dieta.
- Si usted toma un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, deberá tomarlo 2 horas después que tomó NONLIPID[®].
- Si omitió de tomar una dosis de NONLIPID[®], tómela tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, **no tomé 2 dosis de NONLIPID[®], con un intervalo menor de 12 horas.**
- Si tomará más NONLIPID[®] del necesario o sufre una sobredosis, llame al médico o trasládese a la sala de emergencia más cercana.


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
PRESIDENTE


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Bpssi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.993 - M.F. 10.247



DENVER FARMA

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

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

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

4. Cuáles son los posibles efectos adversos de NONLIPID®?

NONLIPID® puede ocasionar serios efectos colaterales, incluyendo:

- **Dolor muscular, sensibilidad y debilidad (miopatía).** Problemas musculares, incluyendo lesión muscular, que pueden ser graves en algunas personas y rara vez causan daño en los riñones que puede llevar a la muerte. Informe a su médico de inmediato si:
 - Usted tiene un dolor muscular que no puede explicar, sensibilidad o debilidad, especialmente si presenta fiebre o se siente más cansado que de costumbre, mientras toma NONLIPID®.
 - Usted presenta problemas musculares que no se van incluso después de que el médico le indico dejar de tomar NONLIPID®. Este puede indicarle que realice análisis adicionales para diagnosticar la causa de sus problemas musculares.Sus posibilidades de tener problemas musculares son más altos si usted:
 - Está tomando ciertos medicamentos mientras toma NONLIPID®
 - Tiene 65 años de edad o más
 - Tiene problemas de tiroides (hipotiroidismo) que no se controla
 - Está tomando elevadas dosis de NONLIPID®
- **Problemas hepáticos.** El médico debe solicitarle que se realice análisis de sangre para controlar su hígado antes de comenzar a tomar NONLIPID® y si usted tuviera síntomas de problemas hepáticos mientras está tomando NONLIPID®. Consulte con su médico inmediatamente si usted experimenta alguno de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:
 - sentirse extremadamente cansado y débil
 - pérdida de apetito
 - dolor de abdomen superior
 - orina oscura
 - piel amarillenta o blanco del ojo amarillento

Los efectos colaterales frecuentes pueden incluir: Dolor de cabeza, molestias y dolores musculares, dolor abdominal, debilidad y náuseas.

Efectos colaterales adicionales que han sido reportados con NONLIPID® incluyen pérdida de memoria y confusión.

Otros efectos adversos que pueden ocurrir con frecuencia no conocida: Suspenda el medicamento y consulte inmediatamente al médico si nota erupción en la piel en la forma de parches rojizos no elevados en el tronco que pueden presentar ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson). También se ha descrito un cuadro de erupción generalizada, temperatura corporal elevada y agrandamiento de los ganglios linfáticos (síndrome DRESS o síndrome de hipersensibilidad a fármacos).

Efectos adversos de frecuencia desconocida: Miastenia grave (una enfermedad que provoca debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar). Miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares). Consulte a su médico si presenta debilidad en los brazos o las piernas que empeora después de periodos de actividad, visión doble o caída de los párpados, dificultad para tragar o dificultad para respirar.

Estos no son todos los efectos colaterales de NONLIPID®. Para obtener más información, consulte a su médico. Infórmele a su médico si sufre algún efecto colateral, ya sea que este o no mencionado en este prospecto.

Notificación de los efectos adversos:

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
PRESIDENTE


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Bpssi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.593 - M.F. 10.247



DENVER FARMA

- comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar
-llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

5. Cómo debo conservar NONLIPID®?

Conservar los comprimidos a temperatura ambiente entre 10° y 30°C, en su envase original

6. Contenido del envase

PRESENTACIONES

NONLIPID® 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg

Envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos para uso Hospitalario exclusivo.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.289

DENVER FARMA S.A.

Mozart S/N, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Agosto 2023
Disposición ANMAT N°:


DENVER FARMA S.A.
ESTEBAN ROSSI
PRESIDENTE


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Bpssi
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8.993 - M.F. 10.247



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-100641644 inf pac

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.19 10:58:02 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.19 10:58:02 -03:00