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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

DISPOSICIÓN Nº 4171

BUENOS AIRES, 19 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016477-11-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. solicita se autorice la Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de

Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ROVASTANE y nombre/s genérico/s ROSUVASTATINA CALCICA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE

SALUD CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-016477-11-3

DISPOSICIÓN Nº:

4171

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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 4171

Nombre comercial: ROVASTANE

Nombre/s genérico/s: ROSUVASTATINA CALCICA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ROVASTANE 10.

Clasificación ATC: C10AA07.

Indicación/es autorizada/s: esta indicado para: hiperlipidemia y dislipemia mixta: como terapia adyuvante a la dieta para reducir el C-total, LDL-C, apo B, no HDL-C y triglicéridos elevados y para incrementar el HDL-C en pacientes adultos con hiperlipidemia primaria o dislipemia mixta. los agentes de alteración

de los lípidos deben utilizarse en combinación con una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol cuando la respuesta a la dieta y las intervenciones no farmacológicas han sido inadecuadas. Pacientes pediatricos de 10 a 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH): Esta indicado como complemento de la dieta para reducir el C-total, LDL. C y los niveles de apo B en adolescentes que se encuentran por lo menos un año después de la menarca, de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota, si después de un ensayo con dieta, los siguientes resultados están presente: LDL-C mayor a 190 mg /dl o mayor a 160 mg /dl y hay antecedentes de familiares positivos de enfermedad cardiovascular prematura o dos o más factores de riesgo de ECV. Hipertrigliceridemia: esta indicado terapia adyuvante a la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con Hipertrigliceridemia. Disbetaliproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III): esta indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III). Hipercolesterolemia familiar homocigota: esta indicado como terapia adyuvante a otros tratamientos para la reducción de los lípidos (ejp. aferesis de LDL) o solo si dichos tratamientos no están disponibles para reducir la LDL-C, C-total y ApoB en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigotica. Retraso de la progresion de la aterosclerosis esta indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para retrasar la progresión de la aterosclerosis en

pacientes adultos como parte de una estrategia para reducir el C-total y LDL-C a niveles objetivo. Prevención de eventos cardiovasculares: en pacientes adultos con aumento del riesgo de enfermedades cardiovascular aterosclerotica, en base a la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular tal como un nivel elevado de hsPCR, edad (mayor o igual a 50 años de edad en hombres y mayor igual 60 años de edad en mujeres), hipertensión, HDL-C bajo, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad cardiaca coronaria prematura la rosuvastatina esta indicada para reducir la mortalidad total y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte carciovascular, accidente cerebrovascular, IM, angina inestable o revascularizacion arterial).

Concentración/es: 10.4 mg de ROSUVASTATINA CALCICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ROSUVASTATINA CALCICA 10.4 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.67 mg, CROSCARMELOSA 7 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 115.43 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 15 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.5 mg, LAY AQ 5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: envases conteniendo 10, 14, 15, 28, 30, 60, 90, 490, 495, 500, 980, 990 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 6 últimos para uso

hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 10, 14, 15, 28, 30, 60, 90, 490, 495, 500, 980, 990 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 6 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA desde 15°C hasta 30°C; PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ROVASTANE 20.

Clasificación ATC: C10AA07.

Indicación/es autorizada/s: esta indicado para: hiperlipidemia y dislipemia mixta: como terapia adyuvante a la dieta para reducir el C-total, LDL-C, apo B, no HDL-C y triglicéridos elevados y para incrementar el HDL-C en pacientes adultos con hiperlipidemia primaria o dislipemia mixta. los agentes de alteración de los lípidos deben utilizarse en combinación con una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol cuando la respuesta a la dieta y las intervenciones no farmacológicas han sido inadecuadas. Pacientes pediatricos de 10 a 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH): Esta indicado como complemento de la dieta para reducir el C-total, LDL. C y los

niveles de apo B en adolescentes que se encuentran por lo menos un año después de la menarca, de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota, si después de un ensayo con dieta, los siguientes resultados están presente: LDL-C mayor a 190 mg /dl o mayor a 160 mg /dl y hay antecedentes de familiares positivos de enfermedad cardiovascular prematura o dos o más factores de riesgo de ECV. Hipertrigliceridemia: esta indicado terapia adyuvante a la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con Hipertrigliceridemia. Disbetaliproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III): esta indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III). Hipercolesterolemia familiar homocigota: esta indicado como terapia adyuvante a otros tratamientos para la reducción de los lípidos (ejp. aferesis de LDL) o solo si dichos tratamientos no están disponibles para reducir la LDL-C, C-total y ApoB en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigotica. Retraso de la progresion de la aterosclerosis esta indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para retrasar la progresión de la aterosclerosis en pacientes adultos como parte de una estrategia para reducir el C-total y LDL-C a niveles objetivo. Prevención de eventos cardiovasculares: en pacientes adultos con aumento del riesgo de enfermedades cardiovascular aterosclerotica, en base a la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular tal como un nivel elevado de hsPCR, edad (mayor o igual a 50 años de edad en

hombres y mayor igual 60 años de edad en mujeres), hipertensión, HDL-C bajo, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad cardiaca coronaria prematura la rosuvastatina esta indicada para reducir la mortalidad total y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte carciovascular, accidente cerebrovascular, IM, angina inestable o revascularizacion arterial).

Concentración/es: 20.8 mg de ROSUVASTATINA CALCICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ROSUVASTATINA CALCICA 20.8 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.33 mg, CROSCARMELOSA 14 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 230.86 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 30 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg, LAY AQ 10 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: envases conteniendo 10, 14, 15, 28, 30, 60, 90, 490, 495, 500, 980, 990 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 6 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 10, 14, 15, 28, 30, 60, 90, 490, 495, 500, 980, 990 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 6 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

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

Forma de conservación: TEMPERATURA desde 15°C hasta 30°C; PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº:

4179

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

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 4171

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

9. A. PROYECTO DE RÓTULOS

030046

ROVASTANE 10

Rosuvastatina 10 mg

10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (*)

Industria Argentina **Venta bajo receta** 4179

Lote:

Fecha de Vencimiento:

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica	10,40 mg
Celulosa microcristalina	115,43 mg
Almidón pregelatinizado	15,00 mg
Croscarmelosa	7,00 mg
Estearato de magnesio	1,67 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,50 mg
LAY AQ P50204P	5,00 mg

Posología: ver prospecto adjunto

Conservación: Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30° C dentro de su envase original y en sitio al abrigo de la luz.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43

Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 4222-3494

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Elaborado en Virgilio 844 CABA

Nota (*): el mismo texto corresponde a envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 60, 90, 490, 495, 500, 980, 990 y 1000 comprimidos recubiertos (las seis últimas presentaciones, para uso exclusivo hospitalario).

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.
DIEGO FERNANDEZ RIVEIRA
Presidente

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10.559 - M.P. 11.901

000047

4171

9. B. PROYECTO DE RÓTULOS

ROVASTANE 20

Rosuvastatina 20 mg

10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (*)

Industria Argentina **Venta bajo receta**

Lote:

Fecha de Vencimiento:

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica	20,80 mg
Celulosa microcristalina	230,86 mg
Almidón pregelatinizado	30,00 mg
Croscaramelosa	14,00 mg
Estearato de magnesio	3,33 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,00 mg
LAY AQ P50204P	10,00 mg

Posología: ver prospecto adjunto

Conservación: Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30º C dentro de su envase original y en sitio al abrigo de la luz.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43

Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 4222-3494

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Elaborado en Virgilio 844 CABA

Nota (*): el mismo texto corresponde a envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 60, 90, 490, 495, 500, 980, 990 y 1000 comprimidos recubiertos (las seis últimas presentaciones, para uso exclusivo hospitalario).

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.
DIEGO FERNANDEZ RIVEIRA
Presidente

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10.559 - M.P. 11.801

M.A.T. FOLIO 305 MESA DE E. ADAS

8. PROYECTO DE PROSPECTO

ROVASTANE 10 – ROVASTANE 20

Rosuvastatina 10 mg – Rosuvastatina 20 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina **Venta bajo receta**

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

ROVASTANE 10

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica	10,40 mg
Celulosa microcristalina	115,43 mg
Almidón pregelatinizado	15,00 mg
Croscaramelosa	7,00 mg
Esterato de magnesio	1,67 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,50 mg
LAY AQ P50204P	5,00 mg

ROVASTANE 20

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica	20,80 mg
Celulosa microcristalina	230,86 mg
Almidón pregelatinizado	30,00 mg
Croscaramelosa	14,00 mg
Esterato de magnesio	3,33 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,00 mg
LAY AQ P50204P	10,00 mg

Acción Terapéutica:

Inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Hipocolesterolemiante.

Indicaciones:

La ROVASTANE esta indicado para:

Hiperlipidemia y dislipidemia mixta: Esta 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 hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta. Los agentes de alteración de lo lípidos deben utilizarse en combinación con una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol cuando la respuesta a la dieta y las intervenciones no farmacológicas han sido inadecuadas.

Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica (HeFH): Esta indicado como complemento de la dieta para reducir el C-total, LDL-C y los niveles de ApoB en adolescentes, que se encuentran por lo menos 1 año después de la menarca, de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, si después

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10.669 - M.P. 11.801

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 mas de otros factores de riesgo de ECV.

Hipertrigliceridemia: esta indicado como terapia adyuvante a la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con hipertrigliceridemia

Disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III): Esta indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con *disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III)*

Hipercolesterolemia familiar homocigótica: Esta indicado como terapia adyuvante a otros tratamientos para la reducción de los lípidos (ej.aferasis de LDL) o solo si dichos tratamientos no están disponibles para reducir la LDL-C, C-total y ApoB en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Retraso de la progresión de la aterosclerosis: Esta indicado como 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 C-total y LDL-C a niveles objetivo.

Prevención de eventos cardiovasculares: En pacientes adultos con aumento del riesgo de enfermedades cardiovascular arterioesclerótica, en base a la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular tal como un nivel elevado de hsPCR, edad (≥ 50 años en hombres y ≥ 60 años en mujeres), hipertensión, HDL-C bajo, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad cardiaca coronaria prematura, la rosuvastatina esta indicada para reducir la mortalidad total y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, IM, angina inestable o revascularización arterial).

Acción farmacológica:

Rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de la velocidad y responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de esteroles, incluido el colesterol.

El colesterol y los triglicéridos circulan en la sangre formando parte de complejos lipoproteicos. En el hígado, los triglicéridos y el colesterol son incorporados a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) para luego ser liberados a plasma y ser distribuidos a los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se forman a partir de las VLDL y son metabolizadas principalmente a través de los receptores de gran afinidad por LDL.

Rosuvastatina produce sus efectos modificadores de lípidos a través de dos mecanismos:

- Inhibición de la síntesis hepática de VLDL, lo cual reduce la cantidad total de partículas VLDL y LDL.
- Aumento del número de receptores de LDL hepáticos en la superficie de las células, lo cual mejora la captación y el catabolismo de las LDL.

En estudios realizados sobre pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota, hipercolestarolemia no familiar y dislipidemia mixta, se ha demostrado que rosuvastatina reduce el colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B, no HDL-colesterol y triglicéridos, y produce un aumento variable dosis-dependiente del HDL-colesterol. Rosuvastatina reduce el colesterol total, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, apolipoproteína B, no HDL-colesterol y triglicéridos e incrementa el HDL-colesterol en pacientes con hipertrigliceridemia aislada.

Farmacocinética:

Absorción: luego de la administración oral de rosuvastatina, la Cmáx se alcanza dentro de 3-5 horas de la toma. La Cmáx y el ABC aumentan en forma proporcional con la dosis. La biodisponibilidad absoluta de rosuvastatina es del 20 %.

Aunque la administración conjunta con alimentos disminuye la velocidad de absorción en un 20 %, el grado de absorción, medido a través del ABC, y la reducción del LDL-colesterol no se modifican. Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina no difieren luego de la administración matinal o vespertina.

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10.559 - M.P. 11.901

Distribución: el volumen de distribución en el estado de equilibrio es de 134 l. La unión a proteínas es de un 88 %.

Metabolismo: rosuvastatina no es extensamente metabolizado. Luego de la administración de rosuvastatina radiomarcada, un 10 % de la dosis administrada se recupera como metabolitos. Rosuvastatina es fundamentalmente metabolizada por el CYP2C9. El principal metabolito, el N-desmetil rosuvastatina, resulta de la biotransformación mediada por el CYP2C9 y posee 1/6 - 1/2 de la actividad inhibitoria de rosuvastatina sobre la HMG-CoA reductasa. En general, más de un 90 % de la actividad inhibitoria sobre la HMG-CoA reductasa es atribuida a rosuvastatina.

Eliminación: rosuvastatina y su principal metabolito son eliminados fundamentalmente en las heces (90 %). La vida media de eliminación es de aproximadamente 9 horas.

Situaciones clínicas particulares:

Raza: en un estudio farmacocinético se observó un incremento de dos veces en la exposición media (ABC y Cmáx) en individuos asiáticos, en comperación con el grupo caucásico control.

Edad: las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en pacientes ancianos (edad ≥ 65 años) son comparables a las observadas en pacientes < de 65 años.

Insuficiencia renal: luego de la administración de 20 mg de rosuvastatina durante 14 días en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina ≥ 30 ml/min), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min) se observó un incremento de 3 veces en la Cmáx, en comparación con voluntarios sanos.

En pacientes bajo hemodiálisis crónica se observó un incremento del 50 % en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en el estado estacionario.

Insuficiencia hepática: en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica, se observó un leve incremento en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (clase A y B de Child Pugh) se observaron incrementos del 60 % y 100 % en la Cmáx y del 5 % y 21 % en el ABC de rosuvastatina, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal.

Posología y forma de administración:

Los pacientes deberán realizar una dieta pobre en colesterol antes y durante el tratamiento con rosuvastatina.

Hipercolesterolemia (heterocigota familiar y no-familiar) y dislipemia mixta (Fredrickson tipos IIa y IIb): el rango de dosis es 5 a 40 mg una vez al día. La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día. En pacientes que requieren una reducción menor en el LDL-colesterol o con factores predisponentes a la miopatía, la dosis inicial recomendada es de 5 mg una vez al día. En pacientes con hipercolesterolemia marcada (LDL-C > 190 mg/dl) y metas agresivas en el control lipídico, se puede considerar una dosis inicial de 20 mg. Luego de la iniciación y/o durante la titulación de la dosis deben controlarse los niveles plasmáticos de lípidos cada 2 a 4 semanas y realizarse el ajuste de dosis correspondiente. En pacientes que no han alcanzado el LDL-C objetivo con la dosis de 20 mg/día, la dosis puede incrementarse a 40 mg/día.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: la dosis inicial recomendada es de 20 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada es 40 mg/día.

El producto deberá utilizarse como terapia adjunta a otros tratamiento para disminuir la concentración plasmática de lípidos (Ej. aféresis de LDL) o cuando éstos no pudieran utilizarse o no estuvieran disponibles. Se recomienda utilizar los niveles pre-aféresis de LDL-colesterol para estimar la respuesta al tratamiento.

Tratamiento concomitante: el producto puede utilizarse en combinación con una resina secuestrante de ácidos biliares para lograr un efecto aditivo. Durante el tratamiento combinado con gemfibrozil, la dosis máxima recomendada es 10 mg una vez al día.

A.N.M.A.T. FOLIO 307 MERCADO FE ACAB

4179

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10.559 - M.P. 11.901

Situaciones clínicas particulares:

Pacientes con insuficiencia renal: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min), la dosis inicial recomendada es 5 mg una vez al día y la dosis máxima recomendada es 10 mg una vez al día.

Pacientes bajo tratamiento con ciclosporina o lopinavir+ritonavir: la dosis inicial recomendada es 5 mg una vez al día. En pacientes con HIV tratados con lopinavir+ritonavir la dosis máxima recomendada es 10 mg una vez al día.

Pacientes asiáticos: la dosis inicial recomendada es 5 mg una vez al día. El riesgo de exposiciones sistémicas incrementadas, en comparación a las observadas en pacientes caucásicos, es relevante cuando se considera la administración de dosis superiores a 20 mg/día.

Forma de administración: El producto debe ser administrado en una sola toma diaria en cualquier momento del día, antes o después de las comidas.

Contraindicaciones:

ROVASTANE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este producto. La rosuvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa o con eleveciones persistentes inexplicables de transaminasas séricas.

Embarazo y lactancia: la aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de drogas reductoras de lípidos durante el embarazo debe tener poco impacto en el resultado de una terapia a largo plazo de hipercolesterolemia primaria. El colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son componentes esenciales para el desarrollo fetal (incluyendo la síntesis de esteroides y membranas celulares). Debido a que los inhibidoras de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, pueden causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada. Por lo tanto los inhibidores de la HMG-CoA reductasa están contraindicados durante el embarazo y en madres en período de lactancia. La rosuvastatina debe administrarse a mujeres en edad fértil sólo cuando dichas pacientes tienen una alta improbabilidad de concebir y han sido informadas sobre los peligros potenciales. Si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo este fármaco, se debe discontinuar la terapia de inmediato y se debe informar a la paciente sobre el peligro potencial para el feto.

Advertencias:

Enzimas hepáticas: los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, al igual que otras terapias reductoras de lípidos, se han relacionado con anormalidades bioquímicas de la función hepática. La incidencia de las elevaciones persistentes (> 3 veces el límite superior de [ULN] normal que se produce en 2 o más ocasiones consecutivas) en las transaminasas séricas en estudios de dosis fija fue 0,4; 0,0; 0,0; 0,1% en pacientes que recibieron rosuvastatina 5, 10, 20 y 40mg respectivamente. 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 rosuvastatina, los cuales se resolvieron después de la discontinuación de la terapia. No hubo casos de insuficiencia hepática o enfermedad hepática irreversible en estos ensayos. Se recomienda que las pruebas de función hepática se realicen antes y a las 12 semanas después del inicio de la terapia u cualquier aumento de la dosis, y periódicamente (por ejemplo, semestralmente) de allí en adelante. ¡Los cambios en la enzima hepática por lo general se producen en los primeros 3 meses de tratamiento con rosuvastatina. Los pacientes que desarrollan mayores niveles de transaminasas deben ser controlados hasta que las anormalidades se hayan resuelto. Si un aumento en ALT o AST de > 3 veces ULN persiste, se recomienda la reducción de la dosis o la discontinuación de rosuvastatina. La rosuvastatina se debe usar con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática (ver Farmacocinética, Situaciones clínicas particulares, Insuficiencia hepática). La enfermedad hepática activa o las elevaciones

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MN. 10.659 - M.P. 11.901

persistentes inexplicables de transaminasas son contraindicaciones para el uso de rosuvastatina (ver Contraindicaciones).

Miopatía/rabdomiólisis: se han informado casos poco frecuentes de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda debido a mioglobinuria con rosuvastatina y con otras drogas de esta clase. En pacientes tratados con rosuvastatina se ha informado mialgia no complicada. Las elevaciones de la creatin quinasa (CK) (> 10 veces el límite superior de lo normal) se produjeron en 0,2% a 0,4% de los pacientes tratados con rosuvastatina en dosis de hasta 40mg en estudios clínicos. La miopatía relacionada con el tratamiento, definido como dolores musculares o debilidad muscular junto con aumentos en los valores de CK > 10 veces el límite superior al normal, se informó en hasta el 0,1% de pacientes que tomaban dosis de hasta 40mg de rosuvastatina en estudios clínicos. En ensayos clínicos, la incidencia de miopatía y rabdomiólisis aumentó con las dosis de rosuvastatina superiores al rango de dosis recomendado (5 a 40mg).En la experiencia poscomercialización se han reportado efectos sobre el músculo esquelético, por ejemplo mialgia no complicada, miopatía y con poca frecuencia, rabdomiólisis, en los pacientes tratados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la rosuvastatina. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa los reportes de rabdomiólisis con rosuvastatina son poco frecuentes, pero lo son más con la dosis máxima comercializada (40mg). Los factores que pueden predisponer a los pacientes a la miopatía con inhibidores de HMG_CoA reductasa incluyen edad avanzada (= 65 años), hipotiroidismo e insuficiencia renal. En consecuencia: la rosuvastatina se debe prescribir con cuidado en pacientes con factores que predisponen a la miopatía, tales como el deterioro renal, edad avanzada e hipotiroidismo tratado inadecuadamente. 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. La terapia con rosuvastatina se debe discontinuar si se producen niveles marcadamente elevados de CK o si se diagnostica o sospecha miopatía. La dosis de 40mg de rosuvastatina se reserva sólo para aquellos pacientes que no han logrado su objetivo de C-LDL utilizando la dosis de 20mg de rosuvastatina una vez por día. El riesgo de miopatía durante el tratamiento con rosuvastatina puede aumentar con la administración concurrente de otras terapias reductoras de lípidos o ciclosporinas (ver Interacciones). El beneficio de las alteraciones adicionales en los niveles de lípidos por el uso combinado de rosuvastatina con fibratos o niacina debe ser evaluado cuidadosamente contra los riesgos potenciales de esta combinación. La terapia combinada con rosuvastatina y gemfibrozil por lo general debe evitarse. El riesgo de miopatía durante el tratamiento con rosuvastatina puede aumentar en circunstancias que aumentan las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina (ver Farmacocinética, Raza e insuficiencia renal). La terapia de rosuvastatina también debe ser transitoriamente discontinuada en cualquier paciente con una condición aguda, seria, indicativa de miopatía o con predisposición al desarrollo de insuficiencia renal debida a rabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos, o convulsiones no controladas).

Precauciones generales: La administración de 20mg de rosuvastatina a pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr < 30ml/min/1,73m ^{2}) produjo un aumento de 3 veces en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en comparación con voluntarios sanos. Los estudios farmacocinéticos muestran una elevación de aproximadamente 2 veces en la exposición promedio en poblaciones asiáticas (o de origen filipino, chino, japonés, coreano, vietnamita o aquellos de Asia-India) en comparación con un grupo controlado de caucásicos. Sin embargo, estos aumentos se deben considerar cuando se toman decisiones sobre la rosuvastatina para pacientes de ascendencia asiática (ver Farmacocinética, Raza).

Información para pacientes: se debe advertir a los pacientes que informen de inmediato el dolor, la sensibilidad y la debilidad muscular inexplicados, particularmente si están acompañados de malestar o fiebre. Cuando se toma rosuvastatina con un antiácido combinado de aluminio y magnesio, el antiácido debe tomarse al menos 2 horas después de la administración de rosuvastatina.

Ensayos de laboratorio: en el programa de ensayos clínicos de rosuvastatina, se observaron proteinuria positiva con tira reactiva (disptick) y hematuria microscópica entre los pacientes tratados con rosuvastatina, predominantemente en pacientes a los que se les administró más del rango de dosis recomendado (es decir: 80mg). Sin embargo, este hallazgo fue más frecuente en pacientes que tomaban rosuvastatina 40mg, cuando se comparó con dosis menores de rosuvastatina o estatinas comparadoras, si bien fue generalmente transitorio y no se asoció 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

JOSE [illegible] CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10.559 - M.P. 11.901

con terapia de rosuvastatina 40mg con proteinuria persistente inexplicable durante la evaluación de orina rutinaria.

Función endocrina: si bien los estudios clínicos han demostrado que la rosuvastatina sola no reduce la concentración plasmática basal de cortisol ni deteriora la reserva adrenal, se debe tener cuidado si se administra cualquier inhibidor de la HMG-CoA reductasa u otro agente para reducir los niveles de colesterol concomitantemente con drogas que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas.

Toxicidad del SNC: las lesiones vasculares del SNC, caracterizadas por hemorragia perivascular, enema e infiltración celular mononuclear de espacios perivasculares se han observado en perros tratados con varios otros tipos de esta clase de droga. Una droga químicamente similar en esta clase produjo una degeneración del nervio óptico dependientemente de la dosis (degeneración Walleriana de fibras retinogeniculadas) en perros, a una dosis que produjo niveles plasmáticos de droga aproximadamente 30 veces más que el nivel medio de droga en seres humanos tratados con la dosis más alta recomendada. El edema, la hemorragia y la necrosis parcial en el intersticio del plexo coroideo se observó en una perra sacrificada en el día 24 con 90mg/kd/día por sonda oral (exposiciones sistémicas de 100 veces la exposición humana a 40mg/día sobre la base de comparaciones del AUC). Se observó opacidad corneal en perros tratados durante 52 semanas con 6mg/kg/día por sonda oral (exposiciones sistémicas de 20 veces la exposición humana con 40mg/día sobre la base de comparaciones del AUC). Se observaron cataratas en perros tratados durante 12 semanas por sonda oral con 30mg/kg/día (exposiciones sistémicas de 60 veces la exposición humana con 40mg/día sobre la base de comparaciones del AUC). Se observaron displasia retinal y pérdida retinal en perros tratados durante 4 semanas por sonda oral con 90mg/kg/día (exposiciones sistémicas de 100 veces la exposición humana con 40mg/día en base al AUC) después del tratamiento de hasta un año, no revelaron hallazgos retinales.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: en un estudio de carcinogenicidad de 104 semanas de dureción, realizado en ratas con niveles de dosis de 2, 20, 60 u 80mg/kg/día por sonda oral, la incidencia de pólipos estromales uterinos aumentó significativamente en hembras con 80mg/kg/día a una exposición sistémica de 20 veces la exposición humana con 40mg/día sobre la base del AUC. No se observó una mayor incidencia de pólipos con dosis menores. En un estudio de carcinogenicidad de 107 semanas de duración, realizado en ratones a los que se les administró 10, 60, 200mg/kg/día por sonda oral, se observó una mayor incidencia de adenoma/carcinoma hepatocelular con 200mg/kg/día a exposiciones sistémicas de 20 veces la exposición humana con 40mg/día en base a la AUC.No se observó una mayor incidencia de tumores hepatocelulares con dosis menores. La rosuvastatina no fue mutagénica ni clastogénica con o sin activación metabólica en la prueba de Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, el ensayo de linfoma de ratón y el ensayo de aberración cromosómica en células pulmonares del hamster chino. La rosuvastatina fue negativa en el ensayo del micronúcleo del ratón *in vivo*. En estudios de fertilidad en ratas con dosis por sonda oral de 5, 15, 50mg/kg/día, los machos fueron tratados durante 9 semanas antes y durante todo el apareamiento y las hembras fueron tratadas 2 semanas antes al apareamiento y durante el apareamiento hasta el día 7 de gestación. No se observó ningún evento adverso en la fertilidad con 50mg/kg/día (exposiciones sistémicas de hasta 10 veces la exposición humana con 40mg/día en base a las comparaciones es del AUC). En los testículos de perros tratados con rosuvastatina con 30mg/kg/día durante un mes, se observaron células gigantes espermáticas. Las células gigantes espermáticas se observaron en monos después del tratamiento de 6 meses con 30mg/kg/día además de la vacuolación del epitelio tubular seminífero. Las exposiciones en el perro fueron de 20 veces y en el mono de 10 veces la exposición humana con 40mg/día en base a las comparaciones del área de superficie corporal. Se ha observado hallazgos similares con otras drogas en esta clase.

Embarazo: embarazo categoría X (ver Contraindicaciones). La rosuvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La rosuvastatina está contraindicada en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. La seguridad en mujeres embarazadas o se ha establecido. No hay estudios adecuados ni bien controlados de rosuvastatina en mujeres embarazadas. La rosuvastatina cruza la placenta y se encuentra en el tejido fetal y líquido amniótico en un 3% y 20%, respectivamente. Se observó una mayor distribución del tejido fetal (25% de concentración plasmática a nivel materno) en conejas después de una dosis única por sonda oral de 1mg/kg en el día 18 de gestación. Si esta droga se administra a una mujer con potencial reproductivo, se le debe informar a la paciente del peligro potencial para el feto. En las ratas hembra, la dosis administrada de 5, 15, 50mg/kg/día de rosuvastatina

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10.559 - M.P. 11.801

por sonda oral antes del apareamiento y continua hasta el día 7 posterior al coito produjeron un menor peso del cuerpo fetal (crías hembra) y una osificación tardía con la dosis alta (exposiciones sistémicas de 10 veces la exposición humana a 40mg/día en base a las comparaciones del AUC). En ratas preñadas, la dosis administradas por sonda oral de 2, 10, 50mg/k/día desde el día 7 de gestación hasta el día 21 de lactancia (destete), disminuyeron la supervivencia de crías ocurrida en grupos a los que se les administró 50mg/kg/día, exposiciones sistémicas = 12 veces la exposición humana con 40mg/día en base a comparaciones del área de la superficie corporal. En conejas preñadas a las que se les administró por sonda oral dosis de 0,3; 1,3mg/kg/día desde el día 6 de gestación hasta el día 18 de lactancia (destete), exposiciones equivalentes a la exposición humana con 40mg/día en base a comparaciones del área de superficie corporal, se observó una menor viabilidad fetal y mortalidad a nivel materno. La rosuvastatina no fue teratogánica en ratas con = 25mg/kg/día o en conejos con = 3mg/kg/día (exposiciones sistémicas equivalentes a la exposición humana con 40mg/día en base al AUC o comparación del área de superficie corporal, respectivamente).

Mujeres en período de lactancia: se desconoce si la rosuvastatina se excreta en la leche humana. Los estudios en ratas lactantes han demostrado que la rosuvastatina se secreta en la leche materna a niveles 3 veces más altos que los obtenidos en el plasma después de la administración por sonda oral. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes de rosuvastatina, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o la administración de rosuvastatina teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso pediátrico: la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos no se han establecido. La experiencia de tratamiento con rosuvastatina en una población pediátrica es limitada a 8 pacientes con FH homocigótica. Ninguno de estos pacientes fue menor a los 8 años de edad.

Uso geriátrico: de los 10.275 pacientes en estudios clínicos con rosuvastatina, 3.159 (31%) tenían 65 años o más; y 698 (6,8%) tenían 75 años o más. La frecuencia total de eventos adversos y tipos de eventos adversos fueron similares en pacientes mayoras y menores a los 65 años (ver Advertencias Miopatía/Rabdomiólisis).

Precauciones:

La rosuvastatina por lo general tiene buena tolerancia. Las reacciones adversas por lo general han sido leves y transitorias. En estudios clínicos de 10.275 pacientes, el 3,7% discontinuó la terapia debido a experiencias adversas atribuibles a la rosuvastatina. Las reacciones adversas más frecuentes que se consideran están relacionadas con la rosuvastatina fueron mialgia, constipación, astenia, dolor abdominal y náuseas.

Experiencias clínicas adversas: las experiencias clínicas, sin considerar la evaluación de causalidad, informadas en = 2% de pacientes en estudios clínicos con control de placebo de rosuvastatina se muestran en la Tabla 2; la discontinuación debido a eventos adversos en estos estudios de hasta 12 semanas de duración se produjeron en el 3% de pacientes tratados con rosuvastatina y el 5% tratado con placebo.

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10.559 - M.P. 11.901

Tabla 2: Eventos Adversos en Estudios con Control de Placebo		
Evento Adverso	**Rosuvastatina N=744**	**Placebo N=382**
Faringitis	9.0	7.6
Dolor de cabeza	5.5	5.0
Diarrea	3.4	2.9
Dispepsia	3,4	3.1
Náuseas	3.4	3.1
Mialgia	2.8	1.3
Astenia	2.7	2.6
Dolor de espalda	2.6	2.4
Síndrome de la gripe	2,3	1.8
Infección del tracto urinario	2.3	1.6
Rinitis	2.2	2.1
Sinusitis	2.0	1.8

Además, se informaron los siguientes eventos adversos, sin considerar la evaluación de la causalidad, en = 1% de 10.275 pacientes tratados con rosuvastatina en estudios clínicos.

Los eventos escritos en cursiva se produjeron en = 2% de estos pacientes. Generales: *dolor abdominal, lesión accidental, dolor toráxico*, infección, dolor, dolor pélvico y dolor de cuello. Sistema cardiovascular: *hipertensión*, angina pectoris, vasodilatación y palpitación. Sistema digestivo: *constipación, gastroenteritis*, vómitos, flatulencias, absceso periodontal y gastritis. Endocrino: diabetes mellitus. Sistema hemático y linfático: anemia y equimosis. Trastornos metabólicos y nutricionales: edema periférico. Sistema musculoesquelético: *artritis, artralgia*, y fractura patológica. Sistema nervioso: *mareos, insomnio, hipertonía, parestesia, depresión, ansiedad, vértigo y neuralgia*. Sistema respiratorio: *bronquitis, aumento de tos*, disnea, neumonía y asma. Piel y apéndices: *rash* y prurito.*Anormalidades de laboratorio:* en el programa de ensayo clínico de rosuvastatina se observaron proteinuria positiva con tira reactiva (disptick) y hematuria microscópica entre los pacientes tratados con rosuvastatina, predominantemente en pacientes a los que se les administraron dosis superiores (es decir 80mg) al rango de dosis recomendado. Sin embargo, este hallazgo fue más frecuente en pacientes que tomaban rosuvastatina o estatinas comparadoras, si bien fue generalmente transitorio y no se asoció con el empeoramiento de la función renal (ver Advertencias, Ensayos de laboratorio). Otros valores anormales de laboratorio informados fueron elevación de creatininfosfoquinasa, transaminasas, hiperglucemia, glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, bilirrubina y anormalidades de la función tiroidea. Otros eventos adversos informados con menor frecuencia al 1% en el programa de estudio clínico de rosuvastatina, sin considerar la evaluación de la causalidad, incluyeron arritmia, hepatitis, reacciones de hipersensibilidad (es decir edema facial, trombocitopenia, leucopenia, rash vesiculobuloso, urticaria y angioedema), insuficiencia renal, síncope, miastenia, miositis, pancreatitis, reacción de fotosensibilidad, miopatía y rabdomiólisis.

Experiencia poscomercialización: además de los eventos informados anteriormente al igual que con otros fármacos de esta clase, el siguiente evento se ha informado durante la experiencia poscomercialización con rosuvastatina sin considerar la evaluación de causalidad: casos muy poco frecuentes de ictericia.

Interacciones:

Citocromo P-450 3A4: datos obtenidos *in vitro* e *in vivo* indican que el clearance de rosuvastatina no es dependiente del metabolismo por el citocromo P-450 3A4 en una porción

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10.569 - M.P. 11.901

clínicamente significativa, lo cual se ha confirmado en estudios con inhibidores del citocromo P-450 3A4 conocidos (ketoconazol, eritromicina, itraconazol).

Ketoconazol: la coadministración de ketoconazol (200mg dos veces al día por 7 días) con rosuvastatina (80mg) no mostró cambios en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina.

Eritromicina: la coadministración de eritromicina (500mg cuatro veces al día por 7 días) con rosuvastatina (80mg) mostró un descenso en el AUC y la $C_{máx}$ de rosuvestatina al 20% y 31% respectivamente. Estas reducciones no fueron consideradas clínicamente significativas.

Itraconazol: itraconazol (200mg una vez al día por 5 días) resultó en un 39% y 28% de aumento en el AUC de rosuvastatina después de 10mg y 80mg de dosis respectivamente. Estos aumentos no se consideraron clínicamente significativos.

Fluconazol: la coadministración de fluconazol (200mg una vez al día por 11 días) con rosuvastatina 80mg resultó en un 14% de aumento en el AUC de rosuvastatina. Este aumento no se consideró clínicamente significativo.

Ciclosporina: cuando se coadministró rosuvastatina 10mg con ciclosporina en pacientes con trasplante cardíaco, la $C_{máx}$ media y el AUC medio de rosuvastatina aumentaron 11 veces y 7 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Se considera que estos aumentos son clínicamente significativos y requieren especial consideración en la administración de rosuvastatina a pacientes que toman ciclosporina concomitante.

Warfarina: la coadminstración de rosuvastatina a pacientes tratados con terapia de warfarina estable produjo aumentos clínicamente significativos en RIN (> 4, admisión 2-3).En pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y rosuvastatina concomitantemente, RIN debe determinarse antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina y con la frecuencia suficiente durante la terapia precoz para asegurar que no se produzca ninguna alteración significativa de RIN. Una vez que se ha documentado un tiempo de RIN estable, se puede controlar la RIN en los intervalos generalmente recomendados para los pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si la dosis de rosuvastatina se cambia, se debe repetir el mismo procedimiento. La terapia de rosuvastatina no se ha asociado con sangrado o con cambios de RIN en pacientes que no toman anticoagulantes.

Digoxina: la coadministración de digoxina (0,5mg) con rosuvastatina (40mg) no mostró cambios en las concentraciones plasmáticas de digoxina.

Gemfibrozil: la coadministración de una dosis única de rosuvastatina a voluntarios sanos tratados con gemfibrozil (600mg dos veces al día) produjo 2,2 y 1,9 veces, respectivamente un aumento en la $C_{máx}$ media y el AUC medio de rosuvastatina (ver Posología. *Fenofibrato:* la coadministración de fenofibratos (67mg tres veces al día) con rosuvastatina (10mg) resultó en cambios no significetivos en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina o fenofibrato.

Antiácidos: la coadministración de un antiácido (a la combinación de hidróxido de aluminio y magnesio) con rosuvastatina (40mg) proporciona un descenso en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina del 54%. Sin embargo, cuando se administró un antiácido dos horas después de la rosuvastatina, no hubo cambio clínicos significativos de rosuvastatina (ver Advertencias).

Anticonceptivos orales: la coadministración de anticonceptivos orales (etinilestradiol y norgestrel) con rosuvastatina resultó en un aumento de la concentración plasmática de etinilestradiol y norgestrel en un 26% y 34%, respectivamente.

Lopinavir/Ritonavir: la coadministración de rosuvastatina y dos inhibidores de la proteasa (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir) en voluntarios sanos se asoció con incrementos de 2 y 5 veces en el ABC0-24 en el estado estacionario y la Cmáx, respectivamente. En consecuencia, se recomienda precaución durante el inicio y la titulación de la dosis en pacientes con HIV tratados con lopinavir/ritonavir.

Sobredosificación:

No existe un tratamiento específico en el caso de sobredosis. En el caso de sobredosis, el paciente debe tratarse sintomáticamente y se deben instituir medidas de soporte si se requiere. La hemodiálisis carece de valor para eliminar a la creatinina.

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10.658 - M.P. 11.801

Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-2247 ó (011) 4962-6666
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 ó (011) 4658-3001 al 20 ó 0-800-333-0160
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767

FOLIO 314 MESA DE E... ADAS

171

Presentación:

ROVASTANE 10: envases conteniendo 10, 14, 15, 28, 30, 60, 90, 490, 495, 500, 980, 990 y 1000 comprimidos recubiertos (las seis últimas presentaciones, para uso exclusivo hospitalario).

ROVASTANE 20: envases conteniendo 10, 14, 15, 28, 30, 60, 90, 490, 495, 500, 980, 990 y 1000 comprimidos recubiertos (las seis últimas presentaciones, para uso exclusivo hospitalario).

Conservación:

Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30º C dentro de su envase original y en sitio al abrigo de la luz.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43

Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 4222-3494

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Elaborado en Virgilio 844, CABA.

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10.559 - M.P. 11.901

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-016477-11-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4171, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ROVASTANE

Nombre/s genérico/s: ROSUVASTATINA CALCICA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ROVASTANE 10.

Clasificación ATC: C10AA07.

Indicación/es autorizada/s: esta indicado para: hiperlipidemia y dislipemia mixta: como terapia adyuvante a la dieta para reducir el C-total, LDL-C, apo B, no HDL-C y triglicéridos elevados y para incrementar el HDL-C en pacientes adultos con hiperlipidemia primaria o dislipemia mixta. los agentes de alteración de los lípidos deben utilizarse en combinación con una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol cuando la respuesta a la dieta y las intervenciones no farmacológicas han sido inadecuadas. Pacientes pediatricos de 10 a 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH): Esta indicado como complemento de la dieta para reducir el C-total, LDL. C y los niveles de apo B en adolescentes que se encuentran por lo menos un año después de la menarca, de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota, si después de un ensayo con dieta, los siguientes resultados están presente: LDL-C mayor a 190 mg /dl o mayor a 160 mg /dl y hay antecedentes de familiares positivos de enfermedad cardiovascular prematura o dos o más factores de riesgo de ECV. Hipertrigliceridemia: esta indicado terapia adyuvante a la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con Hipertrigliceridemia. Disbetaliproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III): esta indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III). Hipercolesterolemia familiar homocigota: esta indicado como terapia adyuvante a otros tratamientos para la reducción de los lípidos (ejp. aferesis de LDL) o solo

si dichos tratamientos no están disponibles para reducir la LDL-C, C-total y ApoB en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigotica. Retraso de la progresion de la aterosclerosis esta indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para retrasar la progresión de la aterosclerosis en pacientes adultos como parte de una estrategia para reducir el C-total y LDL-C a niveles objetivo. Prevención de eventos cardiovasculares: en pacientes adultos con aumento del riesgo de enfermedades cardiovascular aterosclerotica, en base a la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular tal como un nivel elevado de hsPCR, edad (mayor o igual a 50 años de edad en hombres y mayor igual 60 años de edad en mujeres), hipertensión, HDL-C bajo, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad cardiaca coronaria prematura la rosuvastatina esta indicada para reducir la mortalidad total y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte carciovascular, accidente cerebrovascular, IM, angina inestable o revascularizacion arterial).

Concentración/es: 10.4 mg de ROSUVASTATINA CALCICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ROSUVASTATINA CALCICA 10.4 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.67 mg, CROSCARMELOSA 7 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 115.43 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 15 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.5 mg, LAY AQ 5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: envases conteniendo 10, 14, 15, 28, 30, 60, 90, 490, 495, 500, 980, 990 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 6 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 10, 14, 15, 28, 30, 60, 90, 490, 495, 500, 980, 990 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 6 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA desde 15°C hasta 30°C; PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ROVASTANE 20.

Clasificación ATC: C10AA07.

Indicación/es autorizada/s: esta indicado para: hiperlipidemia y dislipemia mixta: como terapia adyuvante a la dieta para reducir el C-total, LDL-C, apo B, no HDL-C y triglicéridos elevados y para incrementar el HDL-C en pacientes adultos con hiperlipidemia primaria o dislipemia mixta. los agentes de alteración de los lípidos deben utilizarse en combinación con una dieta restringida en

grasas saturadas y colesterol cuando la respuesta a la dieta y las intervenciones no farmacológicas han sido inadecuadas. Pacientes pediatricos de 10 a 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH): Esta indicado como complemento de la dieta para reducir el C-total, LDL. C y los niveles de apo B en adolescentes que se encuentran por lo menos un año después de la menarca, de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota, si después de un ensayo con dieta, los siguientes resultados están presente: LDL-C mayor a 190 mg /dl o mayor a 160 mg /dl y hay antecedentes de familiares positivos de enfermedad cardiovascular prematura o dos o más factores de riesgo de ECV. Hipertrigliceridemia: esta indicado terapia adyuvante a la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con Hipertrigliceridemia. Disbetaliproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III): esta indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III). Hipercolesterolemia familiar homocigota: esta indicado como terapia adyuvante a otros tratamientos para la reducción de los lípidos (ejp. aferesis de LDL) o solo si dichos tratamientos no están disponibles para reducir la LDL-C, C-total y ApoB en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigotica. Retraso de la progresion de la aterosclerosis esta indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para retrasar la progresión de la aterosclerosis en pacientes adultos como parte de una estrategia para reducir el C-total y LDL-C

a niveles objetivo. Prevención de eventos cardiovasculares: en pacientes adultos con aumento del riesgo de enfermedades cardiovascular aterosclerotica, en base a la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular tal como un nivel elevado de hsPCR, edad (mayor o igual a 50 años de edad en hombres y mayor igual 60 años de edad en mujeres), hipertensión, HDL-C bajo, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad cardiaca coronaria prematura la rosuvastatina esta indicada para reducir la mortalidad total y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte carciovascular, accidente cerebrovascular, IM, angina inestable o revascularizacion arterial).

Concentración/es: 20.8 mg de ROSUVASTATINA CALCICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ROSUVASTATINA CALCICA 20.8 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.33 mg, CROSCARMELOSA 14 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 230.86 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 30 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg, LAY AQ 10 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: envases conteniendo 10, 14, 15, 28, 30, 60, 90, 490, 495, 500, 980, 990 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 6 últimos para uso hospitalario exclusivo.

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

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 10, 14, 15, 28, 30, 60, 90, 490, 495, 500, 980, 990 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 6 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA desde 15°C hasta 30°C; PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. el Certificado Nº 56789, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 19 JUL 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 171

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