



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

DISPOSICIÓN Nº **4792**

BUENOS AIRES, **25 JUL 2013**

VISTO el Expediente nº 1-47-17725/12-8 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BETA S.A. solicita una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada ATERONOVA / ROSUVASTATINA (COMO ROSUVASTATINA CALCICA) (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS), Certificado nº 51.371.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley Nº 16.463, Decreto reglamentario Nº 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nº 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de sus competencias.

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



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

DISPOSICIÓN N°

4792

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos n° 1.490/92 y n° 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase a la firma LABORATORIOS BETA S.A., la nueva concentración de ROSUVASTATINA CALCICA 5,21 MG (EQUIVALENTE A 5 MG DE ROSUVASTATINA), para la especialidad medicinal que se denominará ATERONOVA 5 mg; en la forma farmacéutica de COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, según datos característicos que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integral de la presente Disposición.

ARTICULO 2°. - Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 51.371 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 3°. - Acéptanse los proyectos de rótulos y prospectos obrantes



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4792**....., a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.371, y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BETA S.A. la nueva concentración cuyos datos a continuación se detallan:

- NOMBRE COMERCIAL: ATERONOVA 5 mg
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: ROSUVASTATINA CALCICA
- FORMA FARMACÉUTICA: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
- CONCENTRACIÓN: ROSUVASTATINA CALCICA 5,21 MG (EQUIVALENTE A 5 MG DE ROSUVASTATINA)
- EXCIPIENTES: FOSFATO TRICALCICO PESADO 16,66 MG, CROSCARMELOSA SODICA 2,7 MG, LAURILSULFATO DE SODIO 0,18 MG, LACTOSA 32,66 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 31,69 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 0,9 MG, OPADRY YS1-7003 2,7 MG, LACA ALUMINICA PUNZO 4 R 0,007 MG .
- ENVASE Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: BLISTER ALU / PVC ACLAR AMBAR; 15, 30, 60 y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES; CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30°C.

[Handwritten signatures]



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

- CONDICIÓN DE EXPENDIO: BAJO RECETA.
- Lugar de elaboración: RUTA N°5 3753, PQUE. IND. LA RIOJA. PROV. LA RIOJA
- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal n° 1801/04.
- Expediente trámite de autorización n° 1-47-15967/03-0.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a LABORATORIOS BETA S.A., Certificado de Autorización n° 51.371, en la Ciudad de Buenos Aires, **25 JUL 2013**

U

Ad

Expediente n° 1-47-17725/12-8

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°

S.C.M.

792

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



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

DISPOSICIÓN N° 4792

de fojas 35 a 37 y 39 a 65, respectivamente.

ARTICULO 4°.- Inscribese la/s nueva/s concentración/nes autorizada/s en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

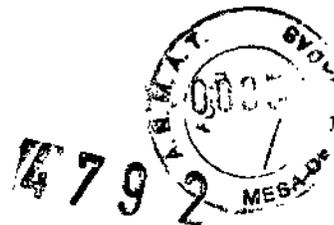
ARTICULO 5°.- Anótese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente n° 1-47-17725/12-8
DISPOSICIÓN N°
S.C.M.

4792

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

PROYECTO DE ROTULO



**ATERONOVA 5 mg
ROSUVASTATINA
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 5 mg de rosuvastatina)	5,21	mg
Fosfato tricálcico pesado, croscarmelosa sódica, laurilsulfato de sodio, lactosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, Opadry YS1 – 7003 y laca alumínica punzó 4 R		c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperaturas inferiores a los 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 - (C1232AAR) - CABA.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Directora Técnica: Delia A. Barros - Farmacéutica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 51.371

NOTA: el mismo proyecto de rótulo para envases con 30; 60 y 90 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS BETA S.A.


DELIA DELIA OIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 5527 - Libro 8 - F. 340 98

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145



PROYECTO DE ROTULO

ATERONOVA 5 mg ROSUVASTATINA Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 5 mg de rosuvastatina)	5,21	mg
Fosfato tricálcico pesado, croscarmelosa sódica, laurilsulfato de sodio, lactosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, Opadry YS1 – 7003 y laca alumínica punzó 4 R		c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperaturas inferiores a los 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 - (C1232AAR) - CABA.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Directora Técnica: Delia A. Barros - Farmacéutica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 51.371

NOTA: el mismo proyecto de rótulo para envases con 30; 60 y 90 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA

DIRECCIONERA TECNICA
Mat. N° 5353 - Libro 6 - Folio 98

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145



PROYECTO DE ROTULO

ATERONOVA 5 mg ROSUVASTATINA Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 5 mg de rosuvastatina)	5,21	mg
Fosfato tricálcico pesado, croscarmelosa sódica, laurilsulfato de sodio, lactosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, Opadry YS1 – 7003 y laca alumínica punzó 4 R		c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperaturas inferiores a los 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 - (C1232AAR) - CABA.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Directora Técnica: Delia A. Barros - Farmacéutica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

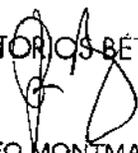
Certificado N°: 51.371

NOTA: el mismo proyecto de rótulo para envases con 30; 60 y 90 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 9969 - L. 1018 - Folio 88

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

4792



PROYECTO DE PROSPECTO

**ATERONOVA
ROSUVASTATINA
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULAS

5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica	5,21	mg
Fosfato tricálcico pesado	16,66	mg
Croscarmelosa sódica	2,7	mg
Laurilsulfato de sodio	0,18	mg
Lactosa	32,66	mg
Celulosa microcristalina	31,69	mg
Estearato de magnesio	0,9	mg
Opadry YS1 – 7003	2,7	mg
Laca aluminica punzó 4 R	0,007	mg

10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

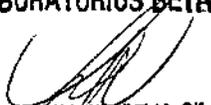
Rosuvastatina cálcica (equivalente a 10 mg de rosuvastatina)	10,42	mg
Fosfato tricálcico pesado	33,33	mg
Croscarmelosa sódica	5,4	mg
Laurilsulfato de sodio	0,36	mg
Lactosa	65,69	mg
Celulosa microcristalina	63	mg
Estearato de magnesio	1,8	mg
Opadry YS1 – 7003	5,4	mg
Laca aluminica punzó 4 R	0,0126	mg

20 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 20 mg de rosuvastatina)	20,84	mg
Fosfato tricálcico pesado	51,8	mg
Croscarmelosa sódica	8,4	mg
Laurilsulfato de sodio	0,56	mg
Lactosa	97,8	mg
Celulosa microcristalina	97,8	mg
Estearato de magnesio	2,8	mg
Opadry YS1 – 7003	8,4	mg

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MTC. N° 9000 - Libro 8 - FOLIO 30

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145



Laca aluminica punzó 4 R 0,0196 mg

40 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 40 mg de rosuvastatina)	41,68	mg
Fosfato tricálcico pesado	70,29	mg
Croscarmelosa sódica	11,4	mg
Laurilsulfato de sodio	0,76	mg
Lactosa	126,67	mg
Celulosa microcristalina	125,4	mg
Estearato de magnesio	3,8	mg
Opadry YS1 – 7003	11,4	mg
Laca aluminica punzó 4 R	0,0266	mg

ACCION TERAPEUTICA

Hipocolesterolemiantes.

INDICACIONES

Hiperlipidemia y dislipidemia mixta

ATERONOVA está indicado para pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigota) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como adyuvante de la dieta cuando la respuesta a la misma y al ejercicio es inadecuada.

Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota

ATERONOVA está indicado como adyuvante de la dieta para reducir el colesterol total, el colesterol LDL y la ApoB en adolescentes (en mujeres al menos un año luego de la menarca) de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota si luego de una prueba adecuada de dietoterapia se encuentran presentes los siguientes hallazgos: colesterol LDL > 190 mg/dL o > 160 mg/dL con antecedentes familiares positivos de enfermedad cardiovascular prematura o dos o más factores de riesgo cardiovascular adicionales.

Hipertrigliceridemia

ATERONOVA está indicado en pacientes adultos con hipertrigliceridemia como adyuvante de la dieta.

Disbetalipoproteinemia

ATERONOVA está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo III).

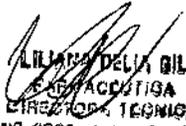
Hipercolesterolemia familiar homocigota

ATERONOVA está indicado en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, ya sea solo o como adyuvante de la dieta y otros tratamientos hipolipemiantes.

Retardo de la progresión de la aterosclerosis

ATERONOVA está indicado como terapia adyuvante de la dieta para retardar la progresión de la aterosclerosis en pacientes adultos como parte de una estrategia para disminuir el nivel de colesterol total y LDL hasta los niveles objetivo.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 9362 - Libro B - Folio 96

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

Prevención primaria de enfermedad cardiovascular

En sujetos sin enfermedad coronaria clínicamente evidente pero con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular sobre la base de edad ≥ 50 años en hombres y ≥ 60 años en mujeres, proteína C reactiva de alta sensibilidad ≥ 2 mg/l y la presencia de al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional tal como: hipertensión arterial, bajo colesterol HDL, tabaquismo o antecedente familiar de enfermedad coronaria prematura, ATERONOVA está indicado para:

- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular
- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización arterial

La rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol LDL, colesterol total, triglicéridos y ApoB e incrementa el colesterol HDL.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS**Acción farmacológica****Mecanismo de acción**

La rosuvastatina, principio activo de ATERONOVA, es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, enzima que cataliza la conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) a mevalonato, paso precoz y limitante de la velocidad de síntesis del colesterol. El sitio primario de acción de la rosuvastatina es el hígado, el órgano blanco para disminuir el colesterol.

La rosuvastatina aumenta el número de receptores hepáticos de LDL sobre la superficie celular, incrementando la captación y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo por lo tanto el número total de partículas VLDL y LDL.

Efectos farmacodinámicos

La rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol HDL. También disminuye la ApoB, el colesterol no-HDL, el colesterol VLDL, los triglicéridos VLDL y aumenta la ApoA-I. La rosuvastatina también disminuye la relación colesterol LDL/colesterol HDL, colesterol total/colesterol HDL, colesterol no-HDL/colesterol HDL y ApoB/ApoA-I.

La respuesta terapéutica es evidente dentro de la semana de iniciada la terapia y habitualmente se alcanza un 90% de la respuesta máxima en 2 semanas. La respuesta máxima se observa por lo general a las 4 semanas y luego se mantiene.

Se ha demostrado que la disminución del colesterol total, el colesterol LDL y la apolipoproteína B reduce el riesgo de eventos cardiovasculares y la mortalidad. La rosuvastatina, es efectiva en poblaciones de pacientes adultos con hipercolesterolemia, independientemente de la raza, el sexo o la edad y en poblaciones especiales como diabéticos o pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Farmacocinética

Absorción: las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas luego de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 20%.

Distribución: la rosuvastatina es ampliamente captada por el hígado, que es el sitio primario de la síntesis de colesterol y depuración de colesterol LDL. El volumen de distribución es de aproximadamente 134 litros. En sangre, alrededor de un 90% de la rosuvastatina está unido a las proteínas plasmáticas, principalmente albúmina.

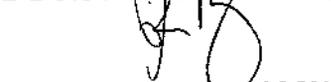
LABORATORIOS BETA S.A.



LIDIA GIL
FARMACEUTIGA
DE CUCUTA TECNISA

Nº 9253 - Libro B - Folio 25

LABORATORIOS BETA S.A.



RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

27 190022

Metabolismo: la rosuvastatina sufre metabolismo limitado (aproximadamente 10%), principalmente al metabolito N-desmetil y al metabolito lactona. El metabolito N-desmetil es alrededor de un 50% menos activo que la rosuvastatina mientras que la forma lactónica es considerada clínicamente inactiva. La rosuvastatina no biotransformada da cuenta de más del 90% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa circulante.

Excreción: aproximadamente un 90% de la rosuvastatina es excretada como droga sin cambios en las heces y el resto es excretada en la orina. La vida media de eliminación plasmática es de alrededor de 19 horas. La vida media de eliminación no aumenta a dosis más altas.

Poblaciones especiales

Edad y sexo: la edad o el sexo no tienen efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la rosuvastatina.

Insuficiencia renal: la insuficiencia renal leve a moderada no tiene influencia sobre la concentración plasmática de la rosuvastatina. Sin embargo, los sujetos con deterioro renal severo (clearance de creatinina < 30 ml/min) evidenciaron un aumento de 3 veces en la concentración plasmática en comparación con los voluntarios normales.

Insuficiencia hepática: en sujetos con diverso grado de insuficiencia hepática no se observó un aumento de la exposición a la rosuvastatina, excepto en sujetos con enfermedad severa (puntajes de Child-Pugh de 8 y 9), en los cuales la exposición aumentó por lo menos al doble en comparación con sujetos con puntajes de Child-Pugh menores.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Antes de iniciar la terapia con ATERONOVA, el paciente debe ser sometido a una dieta estándar hipocolesterolemizante, la que debe continuar durante el tratamiento. La dosis de ATERONOVA debe ser individualizada de acuerdo al objetivo terapéutico y la respuesta del paciente, siguiendo los lineamientos actuales.

El rango de dosis de ATERONOVA es de 5 a 40 mg por vía oral una vez al día. La dosis habitual es de 10 mg una vez al día; la mayoría de los pacientes son controlados con esta dosis. Si es necesario, se puede ajustar la dosis a 20 mg luego de 4 semanas. La dosis de 40 mg de ATERONOVA sólo debe ser usada en pacientes con hipercolesterolemia severa (incluyendo aquellos con hipercolesterolemia familiar) que no alcanzan el objetivo del tratamiento con la dosis de 20 mg.

ATERONOVA puede ser administrado en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota

El rango de dosis es de 5 a 20 mg diarios; no se han estudiado dosis superiores en esta población. Las dosis deben ser individualizadas de acuerdo a los objetivos recomendados de la terapia. Los ajustes de dosis se deben realizar con intervalos de 4 semanas o más.

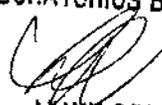
Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota

La dosis inicial recomendada es de 20 mg una vez al día. La respuesta a la terapia debe ser estimada a partir de los niveles de colesterol LDL preaféresis.

Dosificación en pacientes asiáticos

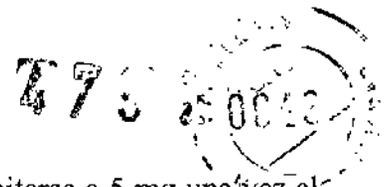
Se debe considerar iniciar la terapia con ATERONOVA con 5 mg una vez al día en pacientes asiáticos.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mot. N° 9293 - Libro 8 - Folio 98

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145



Uso con ciclosporina, lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir

En pacientes que toman ciclosporina, la dosis de ATERONOVA debe limitarse a 5 mg una vez al día. En los pacientes que toman la combinación de lopinavir y ritonavir o atazanavir y ritonavir, la dosis de ATERONOVA debe limitarse a 10 mg una vez al día.

Uso en ancianos

No es necesario ajustar la dosis de ATERONOVA en pacientes ancianos, la dosis debe ser 5 mg inicialmente y no exceder los 10 mg diarios (ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética, Poblaciones especiales**).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Se ha observado un aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con insuficiencia hepática severa. Por lo tanto, en estos pacientes la dosis de ATERONOVA no debe exceder los 20 mg una vez al día (ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética, Poblaciones especiales**).

Terapia hipolipemiente concomitante

El riesgo de efectos a nivel del músculo esquelético puede aumentar cuando se usa rosuvastatina en combinación con niacina o fenofibrato; se debe considerar una reducción de la dosis de ATERONOVA en estas circunstancias.

La terapia combinada con gemfibrozil debe ser evitada, ya que se ha observado un aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina con el uso concomitante. Los pacientes tratados con esta combinación no deben exceder la dosis de 10 mg una vez al día de ATERONOVA (ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, Interacciones medicamentosas**).

CONTRAINDICACIONES

- Con hipersensibilidad a cualquier componente del producto
- Con enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones inexplicadas persistentes de las transaminasas séricas y cualquier elevación de las transaminasas séricas que exceda 3 veces el límite superior normal
- Con miopatía
- Que reciben tratamiento concomitante con ciclosporina

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Deberán realizarse pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y repetir las según está clínicamente indicado. Ha habido raros reportes de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que recibían estatinas, incluyendo rosuvastatina. Si ocurre una alteración hepática seria con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con rosuvastatina, se debe interrumpir inmediatamente la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa, no se debe reiniciar el tratamiento.

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ATERONOVA debe ser usado con precaución en pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol o tienen antecedentes de hepatopatía.

Se han reportado casos de miositis y rhabdomiolisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina. Este riesgo existe con cualquier dosis, pero es mayor con la dosis más elevada (40 mg).

LABORATORIOS BETA S.A

LUCIANA DELIA GIL
FARMACÉUTICA
QUÍMICA TECNICA

LABORATORIOS BETA S.A. - L. 1000 - F. 1000

LABORATORIOS BETA S.A

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

4792



Se debe prescribir con precaución rosuvastatina a pacientes con factores predisponentes para miopatía (por ej.: edad \geq 65 años, hipotiroidismo no tratado adecuadamente, insuficiencia renal).

El riesgo de miopatía durante la terapia con rosuvastatina puede aumentar con la administración concomitante de algunas otras terapias hipolipemiantes (fibratos o niacina), gemfibrozil, ciclosporina, lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir.

Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente si tienen dolor o debilidad muscular inexplicable, especialmente si se asocia con malestar o fiebre. En estos pacientes se debe determinar el nivel de CPK. La terapia con ATERONOVA debe ser interrumpida si el nivel de CPK está marcadamente elevado ($>$ 10 veces el límite normal superior) o si, clínicamente, se diagnostica o sospecha miopatía.

ATERONOVA no debe ser usado en ningún paciente con un cuadro agudo, serio, sugestivo de miopatía o que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis (por ej.: sepsis, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos severos o convulsiones no controladas).

Se ha reportado proteinuria, detectada mediante tiras reactivas y mayormente de origen tubular, en pacientes tratados con las dosis más elevadas de rosuvastatina, en particular 40 mg. Esta alteración es en general transitoria y no predice enfermedad renal aguda o progresiva.

Se han reportado aumento de la HbA1c y de la glucemia en ayunas con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina.

Las estatinas interfieren la síntesis de colesterol y teóricamente podrían afectar la producción de esteroides suprarrenales o gonadales. Los estudios clínicos muestran que la rosuvastatina no reduce la concentración plasmática basal de cortisol ni altera la reserva suprarrenal. Se debe tener precaución si se administra una estatina en forma concomitante con drogas que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona, y cimetidina.

Interacciones medicamentosas

Antagonistas de la vitamina K: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o el aumento de la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con antagonistas de la vitamina K (p. ej.: warfarina) puede resultar en un aumento del RIN. La interrupción o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del RIN. En estas situaciones es conveniente controlar adecuadamente este parámetro.

Gemfibrozil: el uso concomitante de rosuvastatina y gemfibrozil dio como resultado un aumento al doble de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la rosuvastatina (ver **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**).

Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los niveles plasmáticos de rosuvastatina fueron en promedio 7 veces más altos que los observados en voluntarios sanos (ver **CONTRAINDICACIONES**). La administración concomitante de rosuvastatina y ciclosporina no afectó las concentraciones plasmáticas de ciclosporina.

Inhibidores de proteasa: la administración conjunta de rosuvastatina con algunos inhibidores de proteasa dados en combinación con ritonavir tienen diferentes efectos sobre la exposición a rosuvastatina. Las combinaciones de lopinavir/ritonavir y atazanavir/ritonavir aumentan la exposición a rosuvastatina hasta 3 veces. Junto con estas combinaciones la dosis de ATERONOVA debe limitarse a 10 mg. Las combinaciones de tipranavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir producen poco o ningún cambio de la exposición a rosuvastatina. Se debe tener precaución cuando

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA OIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA GENERAL

Nº 12. Nº 3362 - L. 10. 8 - F. 10 95

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

4792



se administran conjuntamente rosuvastatina con inhibidores de proteasa en combinación con ritonavir.

Antiácidos: la administración simultánea de rosuvastatina con una suspensión antiácida conteniendo hidróxido de aluminio y magnesio resultó en una disminución de la concentración plasmática de rosuvastatina de aproximadamente un 50%. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la rosuvastatina. No se ha estudiado la relevancia clínica de esta interacción.

Enzimas del citocromo P450: los resultados de estudios *in vivo* e *in vitro* indican que la rosuvastatina no es un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un pobre sustrato para estas isoenzimas. No se han observado interacciones entre la rosuvastatina y fluconazol (un inhibidor del CYP2C9 y CYP3A4) o ketoconazol (un inhibidor del CYP2A6 y CYP3A4).

Eritromicina: el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina resultó en una disminución del 20% en el AUC (0-t) y una disminución del 30% en la $C_{m\acute{a}x}$ de la rosuvastatina. Esta interacción puede ser causada por el aumento de la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Anticonceptivos orales: el uso concomitante de rosuvastatina y un anticonceptivo oral resultó en un aumento del AUC del etinilestradiol y norgestrel del 26 y 34%, respectivamente. Estos aumentos de los niveles plasmáticos deben ser tenidos en cuenta al seleccionar las dosis de anticonceptivos orales.

Otras medicaciones: no ha habido interacciones clínicamente relevantes con digoxina, fenofibrato, antihipertensivos, antidiabéticos y terapia de reemplazo hormonal.

Embarazo y lactancia

ATERONOVA no debe ser usado durante el embarazo y la lactancia dado que su seguridad en estas circunstancias no ha sido establecida.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas apropiadas. Dado que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa excede las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proveen evidencia limitada de toxicidad reproductiva. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este producto, el mismo debe ser inmediatamente interrumpido. La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No hay datos respecto a la excreción en la leche en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir automóviles y usar maquinarias

No es esperable que ATERONOVA afecte la capacidad para conducir automóviles o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos durante el tratamiento con rosuvastatina son en general leves y transitorios. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el tratamiento debido a eventos adversos.

Los eventos adversos observados fueron:

Sistema nervioso central

Comunes: cefalea, vértigo.

Gastrointestinales

Comunes: constipación, náuseas, dolor abdominal.

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Tel. Nº 5332 - Lib. 8 - Fax 36

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

Musculoesqueléticos

Comunes: mialgia.

Raros: miopatía.

Generales

Comunes: astenia.

De la misma manera que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de eventos adversos tiende a aumentar con el aumento de la dosis.

Efectos musculoesqueléticos: se han informado raros casos de rabdomiolisis en sujetos que recibieron 80 mg de rosuvastatina en ensayos clínicos, los cuales se asociaron ocasionalmente con deterioro de la función renal. Todos los casos mejoraron al interrumpir el tratamiento.

Efectos de laboratorio: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han observado incrementos en relación a la dosis de las transaminasas y la CPK en un pequeño número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tiras reactivas y mayormente de origen tubular en pacientes tratados con rosuvastatina. El cambio de negativo o trazas a ++ o más en algún momento durante el tratamiento con 10 y 20 mg fue < 1% y aproximadamente 3% con 40 mg. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece espontáneamente con el tratamiento continuado y no es predictiva de enfermedad renal aguda o progresiva.

En los estudios pediátricos, la seguridad y tolerancia de 5 a 20 mg diarios de rosuvastatina fueron en general similares a placebo. Sin embargo, se observaron elevaciones de CPK por encima de 10 veces el límite superior normal con rosuvastatina en comparación con placebo.

Durante la comercialización de rosuvastatina se han informado casos de artralgia, insuficiencia hepática, ictericia y pérdida de memoria. Dado que estos casos representan informes espontáneos a partir de una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Ha habido raros reportes asociados con todas las estatinas de alteraciones cognitivas (por ej.: pérdida de memoria, amnesia, confusión); por lo general no han sido serios y fueron reversibles con la interrupción del tratamiento, con tiempos variables hasta el comienzo de los síntomas (1 día hasta años) y su resolución (mediana de 3 semanas).

SOBREDOSIFICACION

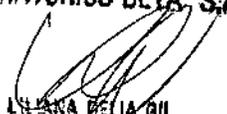
No hay tratamiento específico en caso de sobredosis. Ante esta eventualidad, el paciente debe ser tratado sintomáticamente y se deben instituir medidas de apoyo según necesidad. El lavado gástrico o la inducción del vómito estarán reservados para los casos en que, a juicio del médico tratante, sea necesario contemplar estas medidas de acuerdo a la dosis ingerida, el tiempo transcurrido desde la ingesta y las condiciones clínicas del paciente. Se deben controlar la función hepática y los niveles de CPK. Es improbable que la hemodiálisis sea de utilidad.

En caso de sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

LABORATORIOS BETA, S.A.


LILIANA BUJÍA GIL
FARMACÉUTICA
E INGENIERA TÉCNICA
CALLE Nº 2022 - LOTO 6 - FRENTE 98

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145



4792

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

ATERONOVA 5 mg: envases con 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

ATERONOVA 10 mg: envases con 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

ATERONOVA 20 mg: envases con 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

ATERONOVA 40 mg: envases con 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Directora Técnica: Liliana D. Gil - Farmacéutica.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 51.371

Fecha de la última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 9353 - Lic. N° 8 - Foto 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

PROYECTO DE PROSPECTO

ATERONOVA ROSUVASTATINA Comprimidos recubiertos



Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULAS

5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica	5,21	mg
Fosfato tricálcico pesado	16,66	mg
Croscarmelosa sódica	2,7	mg
Laurilsulfato de sodio	0,18	mg
Lactosa	32,66	mg
Celulosa microcristalina	31,69	mg
Estearato de magnesio	0,9	mg
Opadry YS1 – 7003	2,7	mg
Laca aluminica punzó 4 R	0,007	mg

10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 10 mg de rosuvastatina)	10,42	mg
Fosfato tricálcico pesado	33,33	mg
Croscarmelosa sódica	5,4	mg
Laurilsulfato de sodio	0,36	mg
Lactosa	65,69	mg
Celulosa microcristalina	63	mg
Estearato de magnesio	1,8	mg
Opadry YS1 – 7003	5,4	mg
Laca aluminica punzó 4 R	0,0126	mg

20 mg

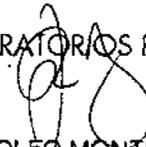
Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 20 mg de rosuvastatina)	20,84	mg
Fosfato tricálcico pesado	51,8	mg
Croscarmelosa sódica	8,4	mg
Laurilsulfato de sodio	0,56	mg
Lactosa	97,8	mg
Celulosa microcristalina	97,8	mg
Estearato de magnesio	2,8	mg
Opadry YS1 – 7003	8,4	mg

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9953 - L. Dto 8 - F. 010 95

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145



Laca aluminica punzó 4 R 0,0196 mg

40 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 40 mg de rosuvastatina)	41,68 mg
Fosfato tricálcico pesado	70,29 mg
Croscarmelosa sódica	11,4 mg
Laurilsulfato de sodio	0,76 mg
Lactosa	126,67 mg
Celulosa microcristalina	125,4 mg
Estearato de magnesio	3,8 mg
Opadry YS1 – 7003	11,4 mg
Laca aluminica punzó 4 R	0,0266 mg

4792

ACCION TERAPEUTICA

Hipocolesterolemia.

INDICACIONES

Hiperlipidemia y dislipidemia mixta

ATERONOVA está indicado para pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigota) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como adyuvante de la dieta cuando la respuesta a la misma y al ejercicio es inadecuada.

Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota

ATERONOVA está indicado como adyuvante de la dieta para reducir el colesterol total, el colesterol LDL y la ApoB en adolescentes (en mujeres al menos un año luego de la menarca) de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota si luego de una prueba adecuada de dietoterapia se encuentran presentes los siguientes hallazgos: colesterol LDL > 190 mg/dL o > 160 mg/dL con antecedentes familiares positivos de enfermedad cardiovascular prematura o dos o más factores de riesgo cardiovascular adicionales.

Hipertrigliceridemia

ATERONOVA está indicado en pacientes adultos con hipertrigliceridemia como adyuvante de la dieta.

Disbetalipoproteinemia

ATERONOVA está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo III).

Hipercolesterolemia familiar homocigota

ATERONOVA está indicado en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, ya sea solo o como adyuvante de la dieta y otros tratamientos hipolipemiantes.

Retardo de la progresión de la aterosclerosis

ATERONOVA está indicado como terapia adyuvante de la dieta para retardar la progresión de la aterosclerosis en pacientes adultos como parte de una estrategia para disminuir el nivel de colesterol total y LDL hasta los niveles objetivo.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMA. EUTICA

DIRECTORA TECNICA

Mat. N° 8989 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145



Prevención primaria de enfermedad cardiovascular

En sujetos sin enfermedad coronaria clínicamente evidente pero con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular sobre la base de edad ≥ 50 años en hombres y ≥ 60 años en mujeres, proteína C reactiva de alta sensibilidad ≥ 2 mg/l y la presencia de al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional tal como: hipertensión arterial, bajo colesterol HDL, tabaquismo o antecedente familiar de enfermedad coronaria prematura, ATERONOVA está indicado para:

4792

- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular
- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización arterial

La rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol LDL, colesterol total, triglicéridos y ApoB e incrementa el colesterol HDL.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

Mecanismo de acción

La rosuvastatina, principio activo de ATERONOVA, es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, enzima que cataliza la conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) a mevalonato, paso precoz y limitante de la velocidad de síntesis del colesterol. El sitio primario de acción de la rosuvastatina es el hígado, el órgano blanco para disminuir el colesterol.

La rosuvastatina aumenta el número de receptores hepáticos de LDL sobre la superficie celular, incrementando la captación y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo por lo tanto el número total de partículas VLDL y LDL.

Efectos farmacodinámicos

La rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol HDL. También disminuye la ApoB, el colesterol no-HDL, el colesterol VLDL, los triglicéridos VLDL y aumenta la ApoA-I. La rosuvastatina también disminuye la relación colesterol LDL/colesterol HDL, colesterol total/colesterol HDL, colesterol no-HDL/colesterol HDL y ApoB/ApoA-I.

La respuesta terapéutica es evidente dentro de la semana de iniciada la terapia y habitualmente se alcanza un 90% de la respuesta máxima en 2 semanas. La respuesta máxima se observa por lo general a las 4 semanas y luego se mantiene.

Se ha demostrado que la disminución del colesterol total, el colesterol LDL y la apolipoproteína B reduce el riesgo de eventos cardiovasculares y la mortalidad. La rosuvastatina, es efectiva en poblaciones de pacientes adultos con hipercolesterolemia, independientemente de la raza, el sexo o la edad y en poblaciones especiales como diabéticos o pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Farmacocinética

Absorción: las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas luego de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 20%.

Distribución: la rosuvastatina es ampliamente captada por el hígado, que es el sitio primario de la síntesis de colesterol y depuración de colesterol LDL. El volumen de distribución es de aproximadamente 134 litros. En sangre, alrededor de un 90% de la rosuvastatina está unido a las proteínas plasmáticas, principalmente albúmina.

LABORATORIOS BETA S.A


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

Mdt. Nº 9333 - Libro 8 - Folio 25

LABORATORIOS BETA S.A


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

4792



Metabolismo: la rosuvastatina sufre metabolismo limitado (aproximadamente 10%) principalmente al metabolito N-desmetil y al metabolito lactona. El metabolito N-desmetil es alrededor de un 50% menos activo que la rosuvastatina mientras que la forma lactónica es considerada clínicamente inactiva. La rosuvastatina no biotransformada da cuenta de más del 90% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa circulante.

Excreción: aproximadamente un 90% de la rosuvastatina es excretada como droga sin cambios en las heces y el resto es excretada en la orina. La vida media de eliminación plasmática es de alrededor de 19 horas. La vida media de eliminación no aumenta a dosis más altas.

Poblaciones especiales

Edad y sexo: la edad o el sexo no tienen efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la rosuvastatina.

Insuficiencia renal: la insuficiencia renal leve a moderada no tiene influencia sobre la concentración plasmática de la rosuvastatina. Sin embargo, los sujetos con deterioro renal severo (clearance de creatinina < 30 ml/min) evidenciaron un aumento de 3 veces en la concentración plasmática en comparación con los voluntarios normales.

Insuficiencia hepática: en sujetos con diverso grado de insuficiencia hepática no se observó un aumento de la exposición a la rosuvastatina, excepto en sujetos con enfermedad severa (puntajes de Child-Pugh de 8 y 9), en los cuales la exposición aumentó por lo menos al doble en comparación con sujetos con puntajes de Child-Pugh menores.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Antes de iniciar la terapia con ATERONOVA, el paciente debe ser sometido a una dieta estándar hipocolesterolemia, la que debe continuar durante el tratamiento. La dosis de ATERONOVA debe ser individualizada de acuerdo al objetivo terapéutico y la respuesta del paciente, siguiendo los lineamientos actuales.

El rango de dosis de ATERONOVA es de 5 a 40 mg por vía oral una vez al día. La dosis habitual es de 10 mg una vez al día; la mayoría de los pacientes son controlados con esta dosis. Si es necesario, se puede ajustar la dosis a 20 mg luego de 4 semanas. La dosis de 40 mg de ATERONOVA sólo debe ser usada en pacientes con hipercolesterolemia severa (incluyendo aquellos con hipercolesterolemia familiar) que no alcanzan el objetivo del tratamiento con la dosis de 20 mg.

ATERONOVA puede ser administrado en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota

El rango de dosis es de 5 a 20 mg diarios; no se han estudiado dosis superiores en esta población. Las dosis deben ser individualizadas de acuerdo a los objetivos recomendados de la terapia. Los ajustes de dosis se deben realizar con intervalos de 4 semanas o más.

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota

La dosis inicial recomendada es de 20 mg una vez al día. La respuesta a la terapia debe ser estimada a partir de los niveles de colesterol LDL preaféresis.

Dosificación en pacientes asiáticos

Se debe considerar iniciar la terapia con ATERONOVA con 5 mg una vez al día en pacientes asiáticos.

LABORATORIOS BETA S.A.


LIDIA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

Mat. N° 9903 - Libro 8 - Folia 26

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 12.145



Uso con ciclosporina, lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir

En pacientes que toman ciclosporina, la dosis de ATERONOVA debe limitarse a 5 mg una vez al día. En los pacientes que toman la combinación de lopinavir y ritonavir o atazanavir y ritonavir, la dosis de ATERONOVA debe limitarse a 10 mg una vez al día.

Uso en ancianos

No es nCo, la dosis de ATERONOVA debe ser 5 mg inicialmente y no exceder los 10 mg diarios (ver **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Farmacocinética, Poblaciones especiales**).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Se ha observado un aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con insuficiencia hepática severa. Por lo tanto, en estos pacientes la dosis de ATERONOVA no debe exceder los 20 mg una vez al día (ver **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Farmacocinética, Poblaciones especiales**).

Terapia hipolipemiante concomitante

El riesgo de efectos a nivel del músculo esquelético puede aumentar cuando se usa rosuvastatina en combinación con niacina o fenofibrato; se debe considerar una reducción de la dosis de ATERONOVA en estas circunstancias.

La terapia combinada con gemfibrozil debe ser evitada, ya que se ha observado un aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina con el uso concomitante. Los pacientes tratados con esta combinación no deben exceder la dosis de 10 mg una vez al día de ATERONOVA (ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, Interacciones medicamentosas**).

CONTRAINDICACIONES

- Con hipersensibilidad a cualquier componente del producto
- Con enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones inexplicadas persistentes de las transaminasas séricas y cualquier elevación de las transaminasas séricas que exceda 3 veces el límite superior normal
- Con miopatía
- Que reciben tratamiento concomitante con ciclosporina

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Deberán realizarse pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y repetirlas según está clínicamente indicado. Ha habido raros reportes de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que recibían estatinas, incluyendo rosuvastatina. Si ocurre una alteración hepática seria con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con rosuvastatina, se debe interrumpir inmediatamente la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa, no se debe reiniciar el tratamiento.

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ATERONOVA debe ser usado con precaución en pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol o tienen antecedentes de hepatopatía.

Se han reportado casos de miositis y rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina. Este riesgo existe con cualquier dosis, pero es mayor con la dosis más elevada (40 mg).

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACÉUTICA
BIOFARMACIA TÉCNICA
MBA. Nº 9882 - Libro 8 - Folio 98

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19 145

1759



Se debe prescribir con precaución rosuvastatina a pacientes con factores predisponentes para miopatía (por ej.: edad \geq 65 años, hipotiroidismo no tratado adecuadamente, insuficiencia renal).

El riesgo de miopatía durante la terapia con rosuvastatina puede aumentar con la administración concomitante de algunas otras terapias hipolipemiantes (fibratos o niacina), gemfibrozil, ciclosporina, lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir.

Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente si tienen dolor o debilidad muscular inexplicable, especialmente si se asocia con malestar o fiebre. En estos pacientes se debe determinar el nivel de CPK. La terapia con ATERONOVA debe ser interrumpida si el nivel de CPK está marcadamente elevado ($>$ 10 veces el límite normal superior) o si, clínicamente, se diagnostica o sospecha miopatía.

ATERONOVA no debe ser usado en ningún paciente con un cuadro agudo, serio, sugestivo de miopatía o que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis (por ej.: sepsis, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos severos o convulsiones no controladas).

Se ha reportado proteinuria, detectada mediante tiras reactivas y mayormente de origen tubular, en pacientes tratados con las dosis más elevadas de rosuvastatina, en particular 40 mg. Esta alteración es en general transitoria y no predice enfermedad renal aguda o progresiva.

Se han reportado aumento de la HbA1c y de la glucemia en ayunas con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina.

Las estatinas interfieren la síntesis de colesterol y teóricamente podrían afectar la producción de esteroides suprarrenales o gonadales. Los estudios clínicos muestran que la rosuvastatina no reduce la concentración plasmática basal de cortisol ni altera la reserva suprarrenal. Se debe tener precaución si se administra una estatina en forma concomitante con drogas que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona, y cimetidina.

Interacciones medicamentosas

Antagonistas de la vitamina K: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o el aumento de la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con antagonistas de la vitamina K (p. ej.: warfarina) puede resultar en un aumento del RIN. La interrupción o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del RIN. En estas situaciones es conveniente controlar adecuadamente este parámetro.

Gemfibrozil: el uso concomitante de rosuvastatina y gemfibrozil dio como resultado un aumento al doble de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la rosuvastatina (ver **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**).

Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los niveles plasmáticos de rosuvastatina fueron en promedio 7 veces más altos que los observados en voluntarios sanos (ver **CONTRAINDICACIONES**). La administración concomitante de rosuvastatina y ciclosporina no afectó las concentraciones plasmáticas de ciclosporina.

Inhibidores de proteasa: la administración conjunta de rosuvastatina con algunos inhibidores de proteasa dados en combinación con ritonavir tienen diferentes efectos sobre la exposición a rosuvastatina. Las combinaciones de lopinavir/ritonavir y atazanavir/ritonavir aumentan la exposición a rosuvastatina hasta 3 veces. Junto con estas combinaciones la dosis de ATERONOVA debe limitarse a 10 mg. Las combinaciones de tipranavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir producen poco o ningún cambio de la exposición a rosuvastatina. Se debe tener precaución cuando

LABORATORIOS BETA S.A



LILIANA DELIA BEL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. N° 9968 - L. 1000 - F. 1000

LABORATORIOS BETA S.A



RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

se administran conjuntamente rosuvastatina con inhibidores de proteasa en combinación con ritonavir.

Antiácidos: la administración simultánea de rosuvastatina con una suspensión antiácida conteniendo hidróxido de aluminio y magnesio resultó en una disminución de la concentración plasmática de rosuvastatina de aproximadamente un 50%. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la rosuvastatina. No se ha estudiado la relevancia clínica de esta interacción.

Enzimas del citocromo P450: los resultados de estudios *in vivo* e *in vitro* indican que la rosuvastatina no es un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un pobre sustrato para estas isoenzimas. No se han observado interacciones entre la rosuvastatina y fluconazol (un inhibidor del CYP2C9 y CYP3A4) o ketoconazol (un inhibidor del CYP2A6 y CYP3A4).

Eritromicina: el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina resultó en una disminución del 20% en el AUC (0-t) y una disminución del 30% en la $C_{m\acute{a}x}$ de la rosuvastatina. Esta interacción puede ser causada por el aumento de la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Anticonceptivos orales: el uso concomitante de rosuvastatina y un anticonceptivo oral resultó en un aumento del AUC del etinilestradiol y norgestrel del 26 y 34%, respectivamente. Estos aumentos de los niveles plasmáticos deben ser tenidos en cuenta al seleccionar las dosis de anticonceptivos orales.

Otras medicaciones: no ha habido interacciones clínicamente relevantes con digoxina, fenofibrato, antihipertensivos, antidiabéticos y terapia de reemplazo hormonal.

Embarazo y lactancia

ATERONOVA no debe ser usado durante el embarazo y la lactancia dado que su seguridad en estas circunstancias no ha sido establecida.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas apropiadas. Dado que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa excede las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proveen evidencia limitada de toxicidad reproductiva. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este producto, el mismo debe ser inmediatamente interrumpido. La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No hay datos respecto a la excreción en la leche en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir automóviles y usar maquinarias

No es esperable que ATERONOVA afecte la capacidad para conducir automóviles o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos durante el tratamiento con rosuvastatina son en general leves y transitorios. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el tratamiento debido a eventos adversos.

Los eventos adversos observados fueron:

Sistema nervioso central

Comunes: cefalea, vértigo.

Gastrointestinales

Comunes: constipación, náuseas, dolor abdominal.

LABORATORIOS BETA S.A


LILIANA BELLA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA GENERAL
M.P. 1.998 - Luján - Córdoba - 36

LABORATORIOS BETA S.A


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145



Musculoesqueléticos

Comunes: mialgia.

Raros: miopatía.

Generales

Comunes: astenia.

De la misma manera que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de eventos adversos tiende a aumentar con el aumento de la dosis.

Efectos musculoesqueléticos: se han informado raros casos de rhabdomiolisis en sujetos que recibieron 80 mg de rosuvastatina en ensayos clínicos, los cuales se asociaron ocasionalmente con deterioro de la función renal. Todos los casos mejoraron al interrumpir el tratamiento.

Efectos de laboratorio: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han observado incrementos en relación a la dosis de las transaminasas y la CPK en un pequeño número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tiras reactivas y mayormente de origen tubular en pacientes tratados con rosuvastatina. El cambio de negativo o trazas a ++ o más en algún momento durante el tratamiento con 10 y 20 mg fue < 1% y aproximadamente 3% con 40 mg. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece espontáneamente con el tratamiento continuado y no es predictiva de enfermedad renal aguda o progresiva.

En los estudios pediátricos, la seguridad y tolerancia de 5 a 20 mg diarios de rosuvastatina fueron en general similares a placebo. Sin embargo, se observaron elevaciones de CPK por encima de 10 veces el límite superior normal con rosuvastatina en comparación con placebo.

Durante la comercialización de rosuvastatina se han informado casos de artralgia, insuficiencia hepática, ictericia y pérdida de memoria. Dados que estos casos representan informes espontáneos a partir de una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Ha habido raros reportes asociados con todas las estatinas de alteraciones cognitivas (por ej.: pérdida de memoria, amnesia, confusión); por lo general no han sido serios y fueron reversibles con la interrupción del tratamiento, con tiempos variables hasta el comienzo de los síntomas (1 día hasta años) y su resolución (mediana de 3 semanas).

SOBREDOSIFICACION

No hay tratamiento específico en caso de sobredosis. Ante esta eventualidad, el paciente debe ser tratado sintomáticamente y se deben instituir medidas de apoyo según necesidad. El lavado gástrico o la inducción del vómito estarán reservados para los casos en que, a juicio del médico tratante, sea necesario contemplar estas medidas de acuerdo a la dosis ingerida, el tiempo transcurrido desde la ingesta y las condiciones clínicas del paciente. Se deben controlar la función hepática y los niveles de CPK. Es improbable que la hemodiálisis sea de utilidad.

En caso de sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA PEÑA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. n.º 9933 - Lib. n.º 400 38

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N.º 19.145



Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

ATERONOVA 5 mg: envases con 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

ATERONOVA 10 mg: envases con 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

ATERONOVA 20 mg: envases con 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

ATERONOVA 40 mg: envases con 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Directora Técnica: Liliana D. Gil - Farmacéutica.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

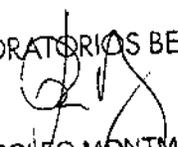
Certificado N°: 51.371

Fecha de la última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 9889 - Libro 6 - Folio 98

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

PROYECTO DE PROSPECTO

ATERONOVA ROSUVASTATINA Comprimidos recubiertos



Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULAS

5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica	5,21	mg
Fosfato tricálcico pesado	16,66	mg
Croscarmelosa sódica	2,7	mg
Laurilsulfato de sodio	0,18	mg
Lactosa	32,66	mg
Celulosa microcristalina	31,69	mg
Estearato de magnesio	0,9	mg
Opadry YS1 – 7003	2,7	mg
Laca aluminica punzó 4 R	0,007	mg

10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 10 mg de rosuvastatina)	10,42	mg
Fosfato tricálcico pesado	33,33	mg
Croscarmelosa sódica	5,4	mg
Laurilsulfato de sodio	0,36	mg
Lactosa	65,69	mg
Celulosa microcristalina	63	mg
Estearato de magnesio	1,8	mg
Opadry YS1 – 7003	5,4	mg
Laca aluminica punzó 4 R	0,0126	mg

20 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 20 mg de rosuvastatina)	20,84	mg
Fosfato tricálcico pesado	51,8	mg
Croscarmelosa sódica	8,4	mg
Laurilsulfato de sodio	0,56	mg
Lactosa	97,8	mg
Celulosa microcristalina	97,8	mg
Estearato de magnesio	2,8	mg
Opadry YS1 – 7003	8,4	mg

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
FARMACIA
CARRILLO DE LA TORRE
CALLE 14 N° 2550 - U. 11000 - MONTEVIDEO

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.146

Laca aluminica punzó 4 R

0,0196 mg

4792



40 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 40 mg de rosuvastatina)	41,68	mg
Fosfato tricálcico pesado	70,29	mg
Croscarmelosa sódica	11,4	mg
Laurilsulfato de sodio	0,76	mg
Lactosa	126,67	mg
Celulosa microcristalina	125,4	mg
Estearato de magnesio	3,8	mg
Opadry YS1 – 7003	11,4	mg
Laca aluminica punzó 4 R	0,0266	mg

ACCION TERAPEUTICA

Hipocolesterolemia.

INDICACIONES

Hiperlipidemia y dislipidemia mixta

ATERONOVA está indicado para pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigota) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como adyuvante de la dieta cuando la respuesta a la misma y al ejercicio es inadecuada.

Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota

ATERONOVA está indicado como adyuvante de la dieta para reducir el colesterol total, el colesterol LDL y la ApoB en adolescentes (en mujeres al menos un año luego de la menarca) de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota si luego de una prueba adecuada de dietoterapia se encuentran presentes los siguientes hallazgos: colesterol LDL > 190 mg/dL o > 160 mg/dL con antecedentes familiares positivos de enfermedad cardiovascular prematura o dos o más factores de riesgo cardiovascular adicionales.

Hipertrigliceridemia

ATERONOVA está indicado en pacientes adultos con hipertrigliceridemia como adyuvante de la dieta.

Disbetalipoproteinemia

ATERONOVA está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo III).

Hipercolesterolemia familiar homocigota

ATERONOVA está indicado en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, ya sea solo o como adyuvante de la dieta y otros tratamientos hipolipemiantes.

Retardo de la progresión de la aterosclerosis

ATERONOVA está indicado como terapia adyuvante de la dieta para retardar la progresión de la aterosclerosis en pacientes adultos como parte de una estrategia para disminuir el nivel de colesterol total y LDL hasta los niveles objetivo.

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA PEÑA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.H. N° 9589 - LUBROB - FOLIO 30

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

4792
0039

Prevención primaria de enfermedad cardiovascular

En sujetos sin enfermedad coronaria clínicamente evidente pero con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular sobre la base de edad ≥ 50 años en hombres y ≥ 60 años en mujeres, proteína C reactiva de alta sensibilidad ≥ 2 mg/l y la presencia de al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional tal como: hipertensión arterial, bajo colesterol HDL, tabaquismo o antecedente familiar de enfermedad coronaria prematura, ATERONOVA está indicado para:

- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular
- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización arterial

La rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol LDL, colesterol total, triglicéridos y ApoB e incrementa el colesterol HDL.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

Mecanismo de acción

La rosuvastatina, principio activo de ATERONOVA, es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, enzima que cataliza la conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) a mevalonato, paso precoz y limitante de la velocidad de síntesis del colesterol. El sitio primario de acción de la rosuvastatina es el hígado, el órgano blanco para disminuir el colesterol.

La rosuvastatina aumenta el número de receptores hepáticos de LDL sobre la superficie celular, incrementando la captación y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo por lo tanto el número total de partículas VLDL y LDL.

Efectos farmacodinámicos

La rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol HDL. También disminuye la ApoB, el colesterol no-HDL, el colesterol VLDL, los triglicéridos VLDL y aumenta la ApoA-I. La rosuvastatina también disminuye la relación colesterol LDL/colesterol HDL, colesterol total/colesterol HDL, colesterol no-HDL/colesterol HDL y ApoB/ApoA-I.

La respuesta terapéutica es evidente dentro de la semana de iniciada la terapia y habitualmente se alcanza un 90% de la respuesta máxima en 2 semanas. La respuesta máxima se observa por lo general a las 4 semanas y luego se mantiene.

Se ha demostrado que la disminución del colesterol total, el colesterol LDL y la apolipoproteína B reduce el riesgo de eventos cardiovasculares y la mortalidad. La rosuvastatina, es efectiva en poblaciones de pacientes adultos con hipercolesterolemia, independientemente de la raza, el sexo o la edad y en poblaciones especiales como diabéticos o pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Farmacocinética

Absorción: las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas luego de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 20%.

Distribución: la rosuvastatina es ampliamente captada por el hígado, que es el sitio primario de la síntesis de colesterol y depuración de colesterol LDL. El volumen de distribución es de aproximadamente 134 litros. En sangre, alrededor de un 90% de la rosuvastatina está unido a las proteínas plasmáticas, principalmente albúmina.

LABORATORIOS BETA S.A


LABORATORIOS BETA S.A
CALLE DE LA ESCALERA
Nº 1000 - LIMA 8 - PERÚ
MAY 2011 - LIMA 8 - FORM 35

LABORATORIOS BETA S.A


RODOLFO MONTMAYSSON
APODERADO Nº 10.145

4792



Metabolismo: la rosuvastatina sufre metabolismo limitado (aproximadamente 10%), principalmente al metabolito N-desmetil y al metabolito lactona. El metabolito N-desmetil es alrededor de un 50% menos activo que la rosuvastatina mientras que la forma lactónica es considerada clínicamente inactiva. La rosuvastatina no biotransformada da cuenta de más del 90% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa circulante.

Excreción: aproximadamente un 90% de la rosuvastatina es excretada como droga sin cambios en las heces y el resto es excretada en la orina. La vida media de eliminación plasmática es de alrededor de 19 horas. La vida media de eliminación no aumenta a dosis más altas.

Poblaciones especiales

Edad y sexo: la edad o el sexo no tienen efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la rosuvastatina.

Insuficiencia renal: la insuficiencia renal leve a moderada no tiene influencia sobre la concentración plasmática de la rosuvastatina. Sin embargo, los sujetos con deterioro renal severo (clearance de creatinina < 30 ml/min) evidenciaron un aumento de 3 veces en la concentración plasmática en comparación con los voluntarios normales.

Insuficiencia hepática: en sujetos con diverso grado de insuficiencia hepática no se observó un aumento de la exposición a la rosuvastatina, excepto en sujetos con enfermedad severa (puntajes de Child-Pugh de 8 y 9), en los cuales la exposición aumentó por lo menos al doble en comparación con sujetos con puntajes de Child-Pugh menores.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Antes de iniciar la terapia con ATERONOVA, el paciente debe ser sometido a una dieta estándar hipocolesterolemizante, la que debe continuar durante el tratamiento. La dosis de ATERONOVA debe ser individualizada de acuerdo al objetivo terapéutico y la respuesta del paciente, siguiendo los lineamientos actuales.

El rango de dosis de ATERONOVA es de 5 a 40 mg por vía oral una vez al día. La dosis habitual es de 10 mg una vez al día; la mayoría de los pacientes son controlados con esta dosis. Si es necesario, se puede ajustar la dosis a 20 mg luego de 4 semanas. La dosis de 40 mg de ATERONOVA sólo debe ser usada en pacientes con hipercolesterolemia severa (incluyendo aquellos con hipercolesterolemia familiar) que no alcanzan el objetivo del tratamiento con la dosis de 20 mg.

ATERONOVA puede ser administrado en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota

El rango de dosis es de 5 a 20 mg diarios; no se han estudiado dosis superiores en esta población. Las dosis deben ser individualizadas de acuerdo a los objetivos recomendados de la terapia. Los ajustes de dosis se deben realizar con intervalos de 4 semanas o más.

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota

La dosis inicial recomendada es de 20 mg una vez al día. La respuesta a la terapia debe ser estimada a partir de los niveles de colesterol LDL preaféresis.

Dosificación en pacientes asiáticos

Se debe considerar iniciar la terapia con ATERONOVA con 5 mg una vez al día en pacientes asiáticos.

LABORATORIOS BETA S.A.


LABORATORIOS BETA S.A.
FARMACIA BETA S.A.
CALLE 10 N. 1000 - LINDERO - SANTIAGO

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N.º 19.145



4792

Uso con ciclosporina, lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir

En pacientes que toman ciclosporina, la dosis de ATERONOVA debe limitarse a 5 mg una vez al día. En los pacientes que toman la combinación de lopinavir y ritonavir o atazanavir y ritonavir, la dosis de ATERONOVA debe limitarse a 10 mg una vez al día.

Uso en ancianos

No es nCo, la dosis de ATERONOVA debe ser 5 mg inicialmente y no exceder los 10 mg diarios (ver **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Farmacocinética, Poblaciones especiales**).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Se ha observado un aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con insuficiencia hepática severa. Por lo tanto, en estos pacientes la dosis de ATERONOVA no debe exceder los 20 mg una vez al día (ver **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, Farmacocinética, Poblaciones especiales**).

Terapia hipolipemiente concomitante

El riesgo de efectos a nivel del músculo esquelético puede aumentar cuando se usa rosuvastatina en combinación con niacina o fenofibrato; se debe considerar una reducción de la dosis de ATERONOVA en estas circunstancias.

La terapia combinada con gemfibrozil debe ser evitada, ya que se ha observado un aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina con el uso concomitante. Los pacientes tratados con esta combinación no deben exceder la dosis de 10 mg una vez al día de ATERONOVA (ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, Interacciones medicamentosas**).

CONTRAINDICACIONES

- Con hipersensibilidad a cualquier componente del producto
- Con enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones inexplicadas persistentes de las transaminasas séricas y cualquier elevación de las transaminasas séricas que exceda 3 veces el límite superior normal
- Con miopatía
- Que reciben tratamiento concomitante con ciclosporina

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Deberán realizarse pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y repetirlas según está clínicamente indicado. Ha habido raros reportes de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que recibían estatinas, incluyendo rosuvastatina. Si ocurre una alteración hepática seria con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con rosuvastatina, se debe interrumpir inmediatamente la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa, no se debe reiniciar el tratamiento.

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ATERONOVA debe ser usado con precaución en pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol o tienen antecedentes de hepatopatía.

Se han reportado casos de miositis y rhabdomiolisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina. Este riesgo existe con cualquier dosis, pero es mayor con la dosis más elevada (40 mg).

LABORATORIOS BETA S.A

LIDIA MARÍA BELIA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA

Reg. N° 9351 - Libro 6 - Folio 26

LABORATORIOS BETA S.A

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19-145

Se debe prescribir con precaución rosuvastatina a pacientes con factores predisponentes para miopatía (por ej.: edad \geq 65 años, hipotiroidismo no tratado adecuadamente, insuficiencia renal).

El riesgo de miopatía durante la terapia con rosuvastatina puede aumentar con la administración concomitante de algunas otras terapias hipolipemiantes (fibratos o niacina), gemfibrozil, ciclosporina, lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir.

Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente si tienen dolor o debilidad muscular inexplicable, especialmente si se asocia con malestar o fiebre. En estos pacientes se debe determinar el nivel de CPK. La terapia con ATERONOVA debe ser interrumpida si el nivel de CPK está marcadamente elevado ($>$ 10 veces el límite normal superior) o si, clínicamente, se diagnostica o sospecha miopatía.

ATERONOVA no debe ser usado en ningún paciente con un cuadro agudo, serio, sugestivo de miopatía o que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rhabdomiolisis (por ej.: sepsis, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos severos o convulsiones no controladas).

Se ha reportado proteinuria, detectada mediante tiras reactivas y mayormente de origen tubular, en pacientes tratados con las dosis más elevadas de rosuvastatina, en particular 40 mg. Esta alteración es en general transitoria y no predice enfermedad renal aguda o progresiva.

Se han reportado aumento de la HbA1c y de la glucemia en ayunas con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina.

Las estatinas interfieren la síntesis de colesterol y teóricamente podrían afectar la producción de esteroides suprarrenales o gonadales. Los estudios clínicos muestran que la rosuvastatina no reduce la concentración plasmática basal de cortisol ni altera la reserva suprarrenal. Se debe tener precaución si se administra una estatina en forma concomitante con drogas que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona, y cimetidina.

Interacciones medicamentosas

Antagonistas de la vitamina K: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o el aumento de la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con antagonistas de la vitamina K (p. ej.: warfarina) puede resultar en un aumento del RIN. La interrupción o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del RIN. En estas situaciones es conveniente controlar adecuadamente este parámetro.

Gemfibrozil: el uso concomitante de rosuvastatina y gemfibrozil dio como resultado un aumento al doble de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la rosuvastatina (ver **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**).

Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los niveles plasmáticos de rosuvastatina fueron en promedio 7 veces más altos que los observados en voluntarios sanos (ver **CONTRAINDICACIONES**). La administración concomitante de rosuvastatina y ciclosporina no afectó las concentraciones plasmáticas de ciclosporina.

Inhibidores de proteasa: la administración conjunta de rosuvastatina con algunos inhibidores de proteasa dados en combinación con ritonavir tienen diferentes efectos sobre la exposición a rosuvastatina. Las combinaciones de lopinavir/ritonavir y atazanavir/ritonavir aumentan la exposición a rosuvastatina hasta 3 veces. Junto con estas combinaciones la dosis de ATERONOVA debe limitarse a 10 mg. Las combinaciones de tipranavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir producen poco o ningún cambio de la exposición a rosuvastatina. Se debe tener precaución cuando

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL

FARMACEUTICA

DIRECTORA TECNICA

Mat. N° 8953 - L. libro 8 - Folio 86

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 49.145

se administran conjuntamente rosuvastatina con inhibidores de proteasa en combinación con ritonavir.

Antiácidos: la administración simultánea de rosuvastatina con una suspensión antiácida conteniendo hidróxido de aluminio y magnesio resultó en una disminución de la concentración plasmática de rosuvastatina de aproximadamente un 50%. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la rosuvastatina. No se ha estudiado la relevancia clínica de esta interacción.

Enzimas del citocromo P450: los resultados de estudios *in vivo* e *in vitro* indican que la rosuvastatina no es un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un pobre sustrato para estas isoenzimas. No se han observado interacciones entre la rosuvastatina y fluconazol (un inhibidor del CYP2C9 y CYP3A4) o ketoconazol (un inhibidor del CYP2A6 y CYP3A4).

Eritromicina: el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina resultó en una disminución del 20% en el AUC (0-t) y una disminución del 30% en la $C_{m\acute{a}x}$ de la rosuvastatina. Esta interacción puede ser causada por el aumento de la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Anticonceptivos orales: el uso concomitante de rosuvastatina y un anticonceptivo oral resultó en un aumento del AUC del etinilestradiol y norgestrel del 26 y 34%, respectivamente. Estos aumentos de los niveles plasmáticos deben ser tenidos en cuenta al seleccionar las dosis de anticonceptivos orales.

Otras medicaciones: no ha habido interacciones clínicamente relevantes con digoxina, fenofibrato, antihipertensivos, antidiabéticos y terapia de reemplazo hormonal.

Embarazo y lactancia

ATERONOVA no debe ser usado durante el embarazo y la lactancia dado que su seguridad en estas circunstancias no ha sido establecida.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas apropiadas. Dado que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa excede las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proveen evidencia limitada de toxicidad reproductiva. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este producto, el mismo debe ser inmediatamente interrumpido. La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No hay datos respecto a la excreción en la leche en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir automóviles y usar maquinarias

No es esperable que ATERONOVA afecte la capacidad para conducir automóviles o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos durante el tratamiento con rosuvastatina son en general leves y transitorios. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el tratamiento debido a eventos adversos.

Los eventos adversos observados fueron:

Sistema nervioso central

Comunes: cefalea, vértigo.

Gastrointestinales

Comunes: constipación, náuseas, dolor abdominal.

LABORATORIOS BETA S.A.


LIDIA GIL
FARMACÉUTICA
INGENIERA TÉCNICA
Mat. N° 5322 - Libro 8 - Folio 28

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

0004
4792

Musculoesqueléticos

Comunes: mialgia.

Raros: miopatía.

Generales

Comunes: astenia.

De la misma manera que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de eventos adversos tiende a aumentar con el aumento de la dosis.

Efectos musculoesqueléticos: se han informado raros casos de rabdomiolisis en sujetos que recibieron 80 mg de rosuvastatina en ensayos clínicos, los cuales se asociaron ocasionalmente con deterioro de la función renal. Todos los casos mejoraron al interrumpir el tratamiento.

Efectos de laboratorio: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han observado incrementos en relación a la dosis de las transaminasas y la CPK en un pequeño número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tiras reactivas y mayormente de origen tubular en pacientes tratados con rosuvastatina. El cambio de negativo o trazas a ++ o más en algún momento durante el tratamiento con 10 y 20 mg fue < 1% y aproximadamente 3% con 40 mg. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece espontáneamente con el tratamiento continuado y no es predictiva de enfermedad renal aguda o progresiva.

En los estudios pediátricos, la seguridad y tolerancia de 5 a 20 mg diarios de rosuvastatina fueron en general similares a placebo. Sin embargo, se observaron elevaciones de CPK por encima de 10 veces el límite superior normal con rosuvastatina en comparación con placebo.

Durante la comercialización de rosuvastatina se han informado casos de artralgia, insuficiencia hepática, ictericia y pérdida de memoria. Dado que estos casos representan informes espontáneos a partir de una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Ha habido raros reportes asociados con todas las estatinas de alteraciones cognitivas (por ej.: pérdida de memoria, amnesia, confusión); por lo general no han sido serios y fueron reversibles con la interrupción del tratamiento, con tiempos variables hasta el comienzo de los síntomas (1 día hasta años) y su resolución (mediana de 3 semanas).

SOBREDOSIFICACION

No hay tratamiento específico en caso de sobredosis. Ante esta eventualidad, el paciente debe ser tratado sintomáticamente y se deben instituir medidas de apoyo según necesidad. El lavado gástrico o la inducción del vómito estarán reservados para los casos en que, a juicio del médico tratante, sea necesario contemplar estas medidas de acuerdo a la dosis ingerida, el tiempo transcurrido desde la ingesta y las condiciones clínicas del paciente. Se deben controlar la función hepática y los niveles de CPK. Es improbable que la hemodiálisis sea de utilidad.

En caso de sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. N° 9999 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N.º 145

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel: (0221) 451-5555.



PRESENTACIONES

ATERONOVA 5 mg: envases con 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

ATERONOVA 10 mg: envases con 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

ATERONOVA 20 mg: envases con 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

ATERONOVA 40 mg: envases con 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Directora Técnica: Liliana D. Gil - Farmacéutica.

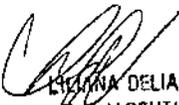
Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 51.371

Fecha de la última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9939 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APROBADO N° 19.145