



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº **7 2 8 7**

BUENOS AIRES, **05 JUL 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005254-16-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita el cambio de denominación de un excipiente y la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BILIP / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSUVASTATINA 10 mg - 20 mg; aprobada por Certificado Nº 52.935.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

ESN
Vp
/



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº **7 2 8 7**

Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y Decreto Nº 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase el cambio de denominación del excipiente para la Especialidad Medicinal denominada BILIP / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSUVASTATINA 10 mg – 20 mg; propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTICULO 2º.- Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada BILIP / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración:

✓

VP
ESV



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

DISPOSICIÓN Nº 7 2 8 7

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSUVASTATINA 10 mg - 20 mg;
aprobada por Certificado Nº 52.935 y Disposición Nº 2829/06, propiedad
de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., cuyos textos constan
de fojas 72 a 75, 92 a 95 y 112 a 115, para los rótulos, de fojas 76 a 91,
96 a 111 y 116 a 131, para los prospectos y de fojas 132 a 149, para la
información para el paciente.

ARTICULO 3º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante
ANMAT Nº 2829/06 los rótulos autorizados por las fojas 72 a 75, los
prospectos autorizados por las fojas 76 a 91 y la información para el
paciente autorizada por las fojas 132 a 137, de las aprobadas en el
artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 4º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de
modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente
disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 52.935 en los
términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al
interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente
disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para
el

ESV



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº **7 2 8 7**

paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-005254-16-3

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

7 2 8 7


Dr. ROBERTO LEDO
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP
ESV



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...7.287 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 52.935 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2829/06.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-006879-04-3.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Cambio de denominación de excipiente	de Expresión del nombre del excipiente: AEROSIL.-	Expresión del nombre del excipiente: DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL.-
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición Nº 2829/06	Rótulos de fs. 72 a 75, 92 a 95 y 112 a 115, corresponde desglosar de fs. 72 a 75. Prospectos de fs. 76 a 91, 96 a 111 y 116 a 131, corresponde desglosar de fs. 76 a 91.

ESV

✓



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

		Información para el paciente de fs. 132 a 149, corresponde desglosar de fs. 132 a 137.-
--	--	---

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

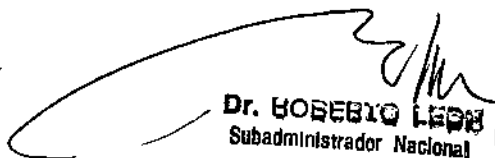
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.935 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... **05 JUL 2016**

Expediente Nº 1-0047-0000-005254-16-3

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

7 2 8 7



Dr. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ESV



Laboratorios
RICHMOND

7287



05 JUL 2016
BILIP® (Rosuvastatina)

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BILIP®
ROSUVASTATINA 10 y 20 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica)	10 mg
Excipientes: Lactosa CD, dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz, poloxamer 188, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, opadry II hp 85	c.s.p.

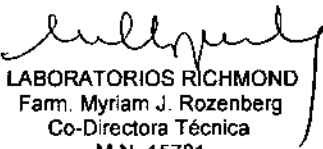
Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica)	20 mg
Excipientes: Lactosa CD, dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz, poloxamer 188, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, opadry II hp 85	c.s.p.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Cada vez que usted compre nuevamente Rosuvastatina, lea la información para el paciente, ya que puede haber nueva información.

Esta información no reemplaza la conversación con el médico sobre su enfermedad o el tratamiento médico. Si usted tuviera alguna pregunta sobre Rosuvastatina consulte con su médico. Sólo el médico puede informarle si Rosuvastatina es adecuado para usted.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ESV

BILIP® (Rosuvastatina)

1. ¿QUÉ ES BILIP (ROSUVASTATINA) Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Bilip es un medicamento que reduce el colesterol, la droga es Rosuvastatina cálcica.

Es utilizado con la dieta para:

- Disminuir el nivel del colesterol "malo" (LDL).
- Aumentar el nivel del colesterol "bueno" (HDL).
- Disminuir el nivel de triglicéridos.
- Retardar la acumulación de depósitos grasos (placas) en las paredes de los vasos sanguíneos.

Rosuvastatina está indicada para pacientes que no pueden controlar sus niveles de colesterol sólo con dieta y ejercicio.

Rosuvastatina es utilizado para reducir el riesgo de ataque cardíaco y accidentes cerebrovasculares en hombres de 50 años o más y en mujeres de 60 años o más sin enfermedad cardíaca conocida, pero que tienen factores de riesgo adicionales.

La mayoría del colesterol es creado en el hígado. Rosuvastatina trabaja reduciendo el colesterol a través de dos maneras: bloqueando una enzima hepática causando la disminución de la síntesis de colesterol en hígado y absorbe y descompone en el hígado el colesterol la sangre.

A veces se recetan medicamentos para fines distintos a los que están incluidos en los prospectos de información al paciente. No use Rosuvastatina para una condición que no fue prescrita. No recomiende Rosuvastatina a otros pacientes, incluso si tienen la misma enfermedad que usted. Esto podría generarles un daño en la salud.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER MI MÉDICO ANTES DE EMPEZAR A TOMAR BILIP (ROSUVASTATINA)?

Infórmele a su médico si usted:

- Tiene inexplicable dolor muscular y debilidad
- Tiene o ha tenido problemas hepáticos
- Tiene o ha tenido problemas renales
- Toma más de dos vasos de alcohol por día
- Tiene problemas de tiroides
- Tiene 65 años o más
- Tiene descendencia asiática

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ESN



Laboratorios
RICHMOND

7287



BILIP® (Rosuvastatina)

- Está embarazada o piensa que puede estarlo, o está planificando estarlo
- Está amamantando

Dígale a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos prescritos y de venta libre, vitaminas y suplementos de herboristería.

Hable con su médico antes de iniciar la toma de una nueva medicación.

Si toma Rosuvastatina con otros medicamentos puede afectar a cada uno de los otros efectos secundarios que causan. Rosuvastatina puede afectar el mecanismo de acción de otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar el mecanismo de acción de Rosuvastatina.


Infórmele a su médico si usted toma:

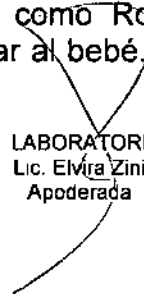
- Ciclosporina (medicamento para el sistema inmune).
- Gemfibrozil (medicamento derivado del ácido fibrico utilizado para disminuir el colesterol).
- Medicamentos anti virales inhibidores de la proteasa para VIH o hepatitis C (como lopinavir, ritonavir, fosamprenavir, tipranavir, atazanavir o simeprevir).
- Medicamentos antifúngicos (como itraconazol, ketoconazol y fluconazol).
- Anticoagulantes cumarínicos (medicamentos que previenen coágulos sanguíneos, como warfarina).
- Niacina o ácido nicotínico.
- Derivados de ácido fibrico (como fenofibrato).
- Colchicina (medicamento usado para el tratamiento de la gota).

Conozca todos los medicamentos que usted toma. Tenga una lista de ellos para mostrar al médico y farmacéutico cuando tome una nueva medicación.

No use Rosuvastatina :

- Si es alérgico a la Rosuvastatina cálcica o a alguno de sus componentes.
- Si tiene problemas hepáticos.
- Si está embarazada o piensa que puede estarlo, o está planificando quedar embarazada. Rosuvastatina puede dañar al feto. Si se embaraza, interrumpa de toma de Rosuvastatina y llame a su médico inmediatamente.
- Si está en periodo de lactancia. Medicamentos como Rosuvastatina pueden pasar a través de la leche materna y dañar al bebé. Usted y su


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

7 2 8 7



BILIP® (Rosuvastatina)

médico deberán decidir la mejor manera para alimentar al bebé si usted toma Rosuvastatina.

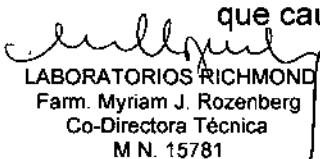
3. ¿CÓMO DEBE TOMAR BILIP (ROSUVASTATINA)?

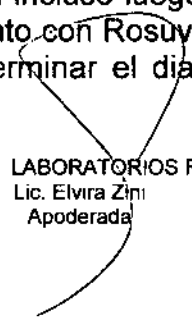
- Tomar Rosuvastatina exactamente como le indica el médico.
- Tomar Rosuvastatina, vía oral, una vez por día. Trague el comprimido entero.
- Rosuvastatina puede ser tomado en cualquier momento del día, con o sin comida.
- No cambie la dosis ni interrumpa el tratamiento con Rosuvastatina sin hablar antes con su médico, inclusive si usted se siente bien.
- Su médico puede hacerle análisis de sangre para monitorear sus niveles de colesterol durante el tratamiento con Rosuvastatina. Su médico puede cambiar la dosis de Rosuvastatina si lo cree necesario.
- Su médico puede indicarle comenzar con una dieta para bajar el colesterol antes de darle Rosuvastatina. Realizar esta dieta durante el tratamiento con Rosuvastatina.
- Esperar al menos 2 horas después de tomar Rosuvastatina para tomar un antiácido que contenga la combinación de hidróxido de aluminio y magnesio.
- Si usted olvida una dosis de Rosuvastatina, tome un comprimido cuanto antes. Sin embargo, no tome 2 dosis con un intervalo menor a 12 horas.
- Si toma Rosuvastatina en exceso, llame a su médico o acérquese al hospital más cercano.

4. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS?

Rosuvastatina puede causar serios efectos adversos, que incluyen:

- Dolor muscular, sensibilidad y debilidad (miopatía). Problemas musculares, incluyendo ruptura muscular, pueden ser serios en algunas personas y raramente causar daño renal que puede llevar a la muerte. Informe a su médico si:
 - Tiene dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, especialmente si tiene fiebre o se siente más cansado de lo normal, mientras está tomando Rosuvastatina.
 - Tiene problemas musculares que no se van incluso luego de que el médico le indicara interrumpir el tratamiento con Rosuvastatina. Su médico puede hacer análisis para determinar el diagnóstico que causa los problemas musculares.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

BILIP® (Rosuvastatina)

La probabilidad de tener problemas musculares es más alta si:

- Si está tomando otros medicamentos mientras toma Rosuvastatina.
- Tiene 65 años o más.
- Tiene problemas tiroideos no controlados (hipotiroidismo)
- Tiene problemas hepáticos.
- Está tomando dosis altas de Rosuvastatina.

Problemas hepáticos: Su médico le deberá hacer análisis de sangre para monitorear su hígado antes de empezar el tratamiento con Rosuvastatina y si tiene síntomas de problemas hepáticos mientras toma Rosuvastatina. Llame a su médico rápidamente si tiene alguno de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:

- Cansancio y debilidad inusual.
- Pérdida del apetito.
- Dolor abdominal superior.
- Orina oscura.
- Coloración amarillenta en piel o en la parte blanca de sus ojos.

Los efectos adversos más comunes incluyen: dolor de cabeza, dolor muscular, dolor abdominal, debilidad y náuseas.

Otros efectos adversos que han sido reportados con Rosuvastatina incluyen pérdida de la memoria y confusión.

Informe a su médico si tiene algún efecto adverso que molesta o no desaparece.

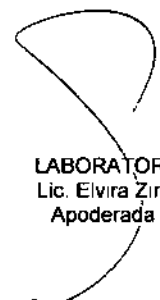
Estos no son todos los posibles efectos adversos de Rosuvastatina. Para más información, pregunte a su médico o farmacéutico.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento. Esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

5. PRESENTACIÓN

14, 28, 30, 56, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de 10mg y 20mg, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ESV

6. CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente, hasta 30°C en su envase original.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

"Mantener fuera del alcance de los niños"

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD**

CERTIFICADO Nº 52.935

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico

**"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico
actual. No lo recomiende a otras personas."**

"Fecha de revisión última....."


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

BILIP®

7 2 8 7



PROYECTO DE PROSPECTO

BILIP®
ROSUVASTATINA 10 mg y 20 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto de 10mg contiene:

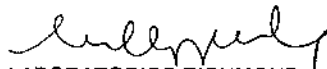
Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica)	10,00 mg
Lactosa CD	126,70 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,30 mg
Almidón de maíz 1500	10,00 mg
Poloxamer 188	1,50 mg
Estearato de magnesio	1,50 mg
Oxido de hierro rojo	0,06 mg
Opadry II HP 85 F28751	6,94 mg

Cada comprimido recubierto de 20mg contiene:


Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica)	20,00 mg
Lactosa CD	253,42 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,60 mg
Almidón de maíz 1500	19,98 mg
Poloxamer 188	3,00 mg
Estearato de magnesio	3,00 mg
Oxido de hierro rojo	0,009 mg
Opadry II HP 85 F28751	9,91 mg

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
Código ATC: C10AA07


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

5


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ESN



Laboratorios
RICHMOND

BILIP®



7287

INDICACIONES

Hiperlipidemia y Dislipemia mixta

Rosuvastatina está indicada como terapia conjunta con la dieta para reducir el aumento de colesterol total, colesterol LDL (LDL-c), ApoB, colesterol no HDL y triglicéridos, y para aumentar el colesterol HDL (HDL-c) en pacientes adultos con hiperlipidemia o dislipemia mixta. Los agentes que alteran los lípidos deben ser usados junto a una dieta restrictiva en grasas saturadas y colesterol cuando responden inadecuadamente a la dieta y a las intervenciones no farmacológicas.

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

Rosuvastatina se emplea junto con la dieta para reducir el colesterol total, LDL-c, y los niveles de ApoB en niños y niñas adolescentes (de al menos un año post-menarca) de 10 a 17 años de edad con hipertrigliceridemia familiar heterocigota, si después un tratamiento con dieta adecuada aparecen los siguientes parámetros: LDL-c mayor a 190 mg/dl o 160 mg/dl y hay un antecedente familiar positivo de enfermedad cardiovascular prematura (ECP) o dos o más factores de riesgo.

Hipertrigliceridemia

Rosuvastatina está indicada en conjunto con la dieta, para el tratamiento en pacientes adultos con hipertrigliceridemia.

Disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia tipo III)


Rosuvastatina está indicada en conjunto con la dieta, para el tratamiento en pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III)

Hipercolesterolemia familiar homocigota


Rosuvastatina está indicado en la terapia conjunta con otros tratamientos hipolipemiantes (Ej. aféresis de LDL) o sólo si otros tratamientos son inapropiados para reducir LDL-c, colesterol total, y Apo B en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Disminución de la progresión de la aterosclerosis

Rosuvastatina está indicada junto a la dieta, para disminuir la progresión de la aterosclerosis en pacientes adultos como parte de una estrategia del tratamiento para disminuir el colesterol total y LDL-c a niveles basales.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

6


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

NSJ



Laboratorios
RICHMOND

BILIP®

7 2 8 7



Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

En individuos sin evidencia clínica de enfermedad coronaria, pero con un aumento en el riesgo cardiovascular basado en hombres de 50 años o más y en mujeres de 60 años o más, proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) mayor o igual a 2mg/l, y ante la presencia de al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional como es la hipertensión, disminución de HDL-c, fumar, o un antecedente familiar de enfermedad coronaria prematura, Rosuvastatina está indicada para:

- Reducir el riesgo de accidentes cerebro vascular
- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de procesos de revascularización arterial

Limitaciones de uso

Rosuvastatina no ha sido estudiada en las dislipemias Fredrickson tipo I y V

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción

La Rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima que limita la velocidad, la cual convierte la coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutarilo en mevalonato, un precursor para el colesterol. Estudios *in vivo* en animales, y estudios *in vitro* en células animales y humanas han mostrado que Rosuvastatina tiene una alta absorción y selectividad en el hígado, el órgano blanco para reducir colesterol. Estudios *in vivo* e *in vitro* mostraron que Rosuvastatina produce efectos en la modificación de lípidos de dos maneras. Primero, aumentando la cantidad de receptores LDL hepáticos sobre la superficie celular, mejorando la captación y catabolismo de LDL. Segundo, inhibiendo la síntesis hepática de VLDL, por lo cual reduce la cantidad total de partículas VLDL y LDL.

Farmacocinética

Absorción: En estudios clínicos farmacológicos en hombres, el pico de concentración plasmática de Rosuvastatina fue alcanzado a las 3 a 5 horas posteriores a la dosis oral. Los parámetros $C_{m\acute{a}x}$ y AUC aumentan en proporción a la dosis de Rosuvastatina. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 20%. La administración con alimentos no tuvo efectos sobre la biodisponibilidad. Tampoco difiere tras la administración del fármaco por la noche o por la mañana.

Distribución: El volumen medio de distribución en estado estacionario de Rosuvastatina es aproximadamente 134 litros. Rosuvastatina se une en un 88% a proteínas del plasma, principalmente a la albúmina. Esta unión es reversible e independiente de la concentración plasmática.

Metabolismo: La Rosuvastatina no es metabolizada ampliamente, aproximadamente 10 % de la dosis radiomarcada es recuperada como metabolito. El mayor metabolito

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

7

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ESV



es el N-desmetilo, que es formado principalmente por el citocromo P450/2C9, y estudios *in vitro* han demostrado que el N-desmetilo tiene aproximadamente desde 1/6 hasta 1/2 de la actividad inhibidora de HMG-CoA reductasa del compuesto original.

Excreción: Luego de la administración oral, la Rosuvastatina y sus metabolitos son excretados primariamente en las heces (90%). La eliminación media ($t_{1/2}$) de Rosuvastatina es aproximadamente 19 horas.

Luego de una dosis intravenosa, aproximadamente el 28% de la eliminación total corporal fue por vía renal, y el 72% vía hepática.

Rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras que incluye el transportador hepático de captación de aniones orgánicos- poliproteína transportadora 1B1 (OATP1B1) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de Rosuvastatina con medicación que es inhibidora de estas proteínas transportadoras (por ejemplo: ciclosporina, ciertos inhibidores de proteasa de VIH) pueden aumentar la concentración plasmática de Rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía. Se recomienda consultar la información relevante del producto cuando se considere la administración de cada producto junto con Rosuvastatina.

Tabla 2. Efecto en la exposición sistémica por la coadministración de drogas con Rosuvastatina.

Coadministración de drogas y régimen de dosis	Rosuvastatina		
		Rango promedio (razón con y sin coadministración de la droga) Sin efecto=1,0	
	Dosis (mg) ¹	Cambio en la AUC	Cambio en la C _{max}
Ciclosporina- Dosis requerida (75 mg-200 mg 2 veces por día)	10 mg/día por 10 días	7,1 ²	11 ²
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg/día por 8 días)	10 mg	3,1 ²	7 ²
Simeprevir (150 mg/día por 7 días)	10 mg, dosis única	2,8 ² (2,3-3,4) ³	3,2 ² (2,6-3,9) ³
Lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg, 2 veces por día) por 17 días	20 mg/día por 17 días	2,1 ² (1,7-2,6) ³	5 ² (3,4-6,4) ³
Gemfibrozil 600 mg, 2 veces por día, por 7 días	80 mg	1,9 ² (1,6-2,2) ³	2,2 ² (1,8-2,7) ³
Eltrombopag 75 mg/día por 5 días	10 mg	1,6 (1,4-1,7) ³	2 (1,8-2,3) ³
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces por día, 7 días	10 mg/día por 7 días	1,5 (1,0-2,1) ³	2,4 (1,6-3,6) ³
Tipranavir/ritonavir (500 mg/200mg 2 veces por día por 11 días)	10 mg	1,4 (1,2-1,6) ³	2,2 (1,8-2,7) ³
Dronedarone 400 mg dos veces por día	10 mg	1,4	
Itraconazol 200 mg/día, por 5 días	10 mg o 80 mg	1,4 (1,2-1,6) ³ 1,3 (1,1-1,4) ³	1,4 (1,2-1,5) ³ 1,2 (0,9-1,4) ³
Ezetimibe 10 mg/día, por 14 días	10 mg/día por 14 días	1,2 (0,0-1,6) ³	1,2 (0,9-1,4) ³



287

Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dos veces/día por 7 días	10 mg	1,1	1,5
Fenofibrato 67 mg/3 veces por día, por 7 días	10 mg	↔	1,2 (1,1-1,3) ³
Rifampicina 450 mg/día, por 7 días	20 mg	↔	
Antiácido con hidróxido de aluminio y magnesio Administrados simultáneamente Administrados con 2 hs de diferencia	40 mg 40 mg	0,5 ² (0,4-0,5) ³ 0,8 (0,7-0,9) ³	0,5 ² (0,4-0,6) ³ 0,8 (0,7-1,0) ³
Ketoconazol 200 mg, dos veces por día por 7 días	80 mg	1,0 (0,8-1,2) ³	1,0 (0,7-1,3) ³
Fluconazol 200 mg/día por 11 días	80 mg	1,1 (1,0-1,3) ³	1,1 (0,9-1,4) ³
Eritromicina 500 mg cuatro veces por día por 7 días	80 mg	0,8 (0,7-0,9) ³	0,7 (0,5-0,9) ³

¹Dosis única a menos que se indique lo contrario.

²Significancia clínica.

³Rango promedio con 90% CI (con/sin coadministración de la droga; por ejemplo: 1=no hay cambio, 0,7=disminución del 30%, 11= aumenta 11 veces la exposición).

Tabla 3. Efectos de la exposición sistémica a Rosuvastatina coadministrada con otras drogas.

Régimen de dosis de Rosuvastatina	Fármaco coadministrado	Rango promedio (razón con y sin coadministración de la droga) Sin efecto=1,0	
	Nombre y dosis	Cambio en el AUC	Cambio en la C _{máx}
40 mg/día por 10 días	Warfarina ¹ 25 mg en única dosis	R-Warfarina 1,0 (1,0-1,1) ² S-Warfarina 1,1 (1,0-1,1) ²	R-Warfarina 1,0 (0,9-1,0) ² S-Warfarina 1,1 (0,9-1,1) ²
40 mg/día por 12 días	Digoxina 0,5 mg en única dosis	1,0 (0,9-1,2) ²	1,0 (0,9-1,2) ²
40 mg/día por 28 días	Anticonceptivos orales (etinil estradiol 0,035 mg y norgestrel 0,180, 0,215 y 0,250 mg)/día por 21 días	EE 1,3 (1,2-1,3) ² NG 1,3 (1,3-1,4) ²	EE 1,3 (1,2-1,3) ² NG 1,2 (1,1-1,3) ²

EE= etinil estradiol ; NG=norgestrel

¹Efectos farmacodinámicos de significancia clínica

²Rango promedio con 90% CI (con/sin coadministración de la droga; por ejemplo: 1= sin cambios, 0,7=disminución del 30%, 11= aumenta 11 veces la exposición).

Insuficiencia renal: La enfermedad renal leve a moderada no tuvo influencia sobre la concentración plasmática de la Rosuvastatina. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia severa (ClCr<30 ml/min/1,73m²) que no reciben hemodiálisis presentaron un aumento de 3 veces la concentración plasmática en comparación con los voluntarios sanos.

ESV
LABORATORIOS RICHMOND
Fam Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

BILIP®

7 2 8 7



Hemodiálisis: La concentración plasmática de Rosuvastatina en pacientes con hemodiálisis crónica fue aproximadamente mayor al 50% comparado con sujetos voluntarios sanos con función renal normal.

Insuficiencia hepática: En pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica, la concentración plasmática de Rosuvastatina fue modestamente elevada. En pacientes con enfermedad Child-Pugh A, la C_{max} y la biodisponibilidad fueron incrementadas en un 60% y un 5% respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal. En pacientes con enfermedad Child-Pugh B, la C_{max} y la biodisponibilidad fueron aumentando un 100% y 21% respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal.

Farmacogenómica

La susceptibilidad de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina, implica OATP1B1 y otras proteínas transportadoras. Mayores concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina se han reportado en muy pequeños grupos de pacientes (de 3 a 5) que tienen dos alelos de función reducida del gen que codifica OATP1B1 (SLCO1B1 521T> C). La frecuencia de este genotipo (es decir, SLCO1B1 521 C / C) es generalmente menor que 5% en los grupos raciales / étnicos. El impacto de este polimorfismo en la eficacia y / o seguridad de Rosuvastatina no se ha establecido claramente. Las dosis se deben ajustar de acuerdo a la respuesta y tolerabilidad de los pacientes.

POSOLOGIA - MODO DE ADMINISTRACION


El rango de dosis para Rosuvastatina es de 5 a 40 mg por vía oral, una vez al día. La dosis inicial habitual es de 10 a 20 mg.

Rosuvastatina se puede administrar como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos. El comprimido recubierto debe ser tragado por completo.

Al iniciar el tratamiento con Rosuvastatina o cambiando a otra terapia con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, primero debe administrarse la dosis inicial apropiada de Rosuvastatina, y sólo entonces ajustarla según la respuesta del paciente y el objetivo de la terapia individualizada.

Después del inicio o durante el ajuste de Rosuvastatina, los niveles de lípidos deben ser analizados dentro de 2 a 4 semanas y ajustar la dosis acorde al mismo.

La dosis de 40 mg de Rosuvastatina debe ser utilizado sólo para aquellos pacientes que no han alcanzado su meta de LDL-c con la utilización de la dosis de 20 mg.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

10


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ESV



Laboratorios
RICHMOND

BILIP®

7 2 8 7



Hipercolesterolemia familiar heterocigota en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad)

El rango de dosis normal de Rosuvastatina es de 5 a 20 mg/día; la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día (las dosis mayores a 20 mg no han sido estudiados en esta población de pacientes). Las dosis deben individualizarse de acuerdo con el objetivo de la terapia. Estos ajustes deben realizarse a intervalos de 4 semanas o más.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

La dosis de inicio recomendada es de 20 mg una vez al día. La respuesta a la terapia debe ser estimada por pre-aféresis de los niveles de LDL-c.

Dosaje en pacientes asiáticos

En pacientes asiáticos, la terapia de inicio considerada es de 5 mg de Rosuvastatina una vez al día, debido al aumento en las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina. El aumento de la exposición sistémica, debe ser considerado cuando se tratan pacientes asiáticos en los que no se comprobó adecuadamente a dosis de hasta 20 mg/día.

Uso con terapia concomitante

Pacientes que toman ciclosporina

La dosis de Rosuvastatina no debe exceder los 5 mg al día.

Pacientes que toman gemfibrozil

Iniciar la terapia con 5 mg por día de Rosuvastatina. La dosis de Rosuvastatina no debe exceder los 10 mg al día.

Pacientes que toman atazanavir y ritonavir, lopinavir y ritonavir, o simeprevir

Iniciar la terapia con 5 mg por día de Rosuvastatina. La dosis de Rosuvastatina no debe exceder los 10 mg al día.

Dosaje en pacientes con insuficiencia renal severa.

En pacientes con insuficiencia renal severa ($CL_{CR} < 30\text{ml/min/1,73m}^2$) sin hemodiálisis, la dosis de Rosuvastatina debe empezar con 5mg una vez al día y sin exceder los 10 mg al día.

CONTRAINDICACIONES

Rosuvastatina está contraindicada en las siguientes condiciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este producto. Las reacciones de hipersensibilidad que se han reportado con Rosuvastatina incluyen rash, prurito, urticaria y angioedema.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

11

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ESV

- Pacientes con enfermedad hepática activa, las cual incluye niveles de transaminasas hepática persistentemente elevadas.
- Mujeres embarazadas o con posibilidad de estar embarazadas. Dado que los inhibidores de la reductasa HMG-CoA disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias activas derivadas del colesterol, Rosuvastatina puede producir daño fetal cuando se administra en embarazadas. Además, no hay beneficios aparentes de la terapia durante el tratamiento, y la seguridad de la mujer embarazada aún no se ha establecido. Si las pacientes se embarazan bajo tratamiento con esta droga, las pacientes deben considerar el potencial riesgo al feto y la ausencia de beneficios clínicos conocidos al continuar usándolo durante el embarazo.
- Lactancia. Dado que otras drogas de esta clase atraviesan leche materna y los inhibidores de la reductasa HMG-CoA tienen el potencial para causar serias reacciones adversas en lactantes, la mujer que requiera el uso de Rosuvastatina debe ser advertida sobre no amamantar.

ADVERTENCIAS

Efectos en el músculo esquelético

Han sido reportados casos de miopatía y rabdomiolisis con falla renal aguda secundaria a mioglobinuria cuando se utilizan inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina. Estos riesgos pueden ocurrir a cualquier dosis, pero aumentan a dosis mayores (40mg).

La Rosuvastatina debe ser prescrita con precaución en pacientes con factores predisponentes a miopatía (Ej. Mayores de 65 años, tratamiento inadecuado de hipotiroidismo, falla renal).

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con Rosuvastatina puede aumentar con la coadministración con otras terapias hipolipemiantes (fibratos o niacina), gemfibrozil, ciclosporina, atazanavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, o simeprevir. Se han reportado casos de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, en la terapia de inhibidores de HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina, coadministrada con colchicina y deben tomarse precauciones cuando se prescribe Rosuvastatina con colchicina.

Rosuvastatina debe ser interrumpida si hay aumentos marcados en los niveles de creatin quinasa o si se diagnostica o sospecha miopatía. La terapia con Rosuvastatina debe suspenderse temporalmente en cualquier paciente con una seria condición aguda sugestiva de miopatía o con posibilidades de desarrollar una falla renal secundaria a rabdomiolisis (ej. sepsis, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, trauma, metabolismo severo y desordenes metabólicos y electrolíticos o convulsiones incontrolables).

Ha habido raros reportes de miopatía necrotizante con mediación inmunológica (MNMI), una miopatía autoinmune asociada al uso de estatinas. MNMI se caracteriza por: debilidad muscular proximal y aumento de la creatin quinasa sérica (CPK), la cual persiste a pesar de discontinuar el tratamiento con estatinas; las biopsias de músculo muestran miopatía necrotizante sin inflamación significativa, que mejora con agentes inmunosupresivos.



Laboratorios
RICHMOND

BILIP®

7287



Todos los pacientes deben reportar inmediatamente a sus médicos si presentan dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, particularmente si se acompaña con malestar o fiebre, o si los signos y síntomas musculares persisten luego de discontinuar la Rosuvastatina.

Proteinuria y hematuria

En estudios clínicos, se observó que los pacientes tratados con Rosuvastatina tenían proteinuria positiva (tira reactiva) y hematuria microscópica. Estos descubrimientos fueron más frecuentes en pacientes que tomaban Rosuvastatina 40 mg comparado con dosis menores de Rosuvastatina o en comparación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, aunque generalmente fue transitorio y no se asoció con el empeoramiento de la función renal. Además, el significado clínico de estos descubrimientos es desconocido, debe considerarse la reducción de la dosis en pacientes tratados con Rosuvastatina con una proteinuria inexplicable y/o hematuria en test urinarios de rutina.

Efectos endocrinológicos

Se han reportado aumentos en HbA1c y niveles de glucosa sérica en ayunas, ante la terapia con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina.

En base a estudios clínicos con Rosuvastatina, en algunos casos estos aumentos pueden exceder el umbral para el diagnóstico de la diabetes mellitus.

Aunque estudios clínicos han demostrado que la Rosuvastatina sola no reduce las concentraciones basales de cortisol plasmático o altera la reserva adrenal, deben tomarse precauciones si se administra concomitantemente la Rosuvastatina con drogas que parecen disminuir los niveles o actividad de las hormonas esteroideas endógenas como son el ketoconazol, espironolactona y cimetidina.


PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante con anticoagulantes cumarínicos: Deben tomarse precauciones en la coadministración con Rosuvastatina, porque la Rosuvastatina potencia el efecto anticoagulante de tipo cumarínico, prolongando el tiempo de protrombina/ relación normalizada internacional (RIN).

En los pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y Rosuvastatina concomitantemente, RIN debe ser determinado antes de comenzar la terapia con Rosuvastatina y con una frecuencia suficiente durante la terapia temprana, para asegurar que no ocurren alteraciones significantes de RIN.

Gemfibrozil: Gemfibrozil aumentó significativamente la concentración de Rosuvastatina. Debido a un aumento del riesgo observado de miopatía/rabdomiólisis, la terapia combinada con Rosuvastatina y gemfibrozil debe evitarse. El uso


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

13


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ESV



Laboratorios
RICHMOND

7 2 8 7 BILIP®



concomitante de Rosuvastatina y gemfibrozil produjo un aumento de 2 veces en la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de la Rosuvastatina.

Ciclosporina: Ciclosporina aumenta la concentración de Rosuvastatina 7 veces. Por lo tanto, en pacientes que toman ciclosporina la dosis de Rosuvastatina no debe exceder de 5 mg una vez al día.

Inhibidores de la proteasa: La coadministración de Rosuvastatina con ciertos inhibidores de la proteasa tiene distintos efectos sobre la exposición de Rosuvastatina. Simeprevir, que es un inhibidor de la proteasa en el virus de hepatitis C, o combinación de atazanavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir, que son inhibidores de la proteasa de VIH-1, incrementan la exposición a Rosuvastatina (AUC) hasta 3 veces. Para estos inhibidores de la proteasa, la dosis de Rosuvastatina no debe exceder los 10 mg diarios. La combinación de fosamprenavir/ritonavir o tipranavir/ritonavir, que son inhibidores de la proteasa para VIH-1, no produce cambios o produce pequeños cambios en la exposición a Rosuvastatina. Se debe tener precaución cuando Rosuvastatina es coadministrado con inhibidores de proteasa.

Anticoagulantes cumarínicos: Rosuvastatina aumenta significativamente el RIN en pacientes que utilizan anticoagulantes cumarínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra anticoagulantes cumarínicos junto con Rosuvastatina, el RIN debe ser determinado antes de comenzar el tratamiento con Rosuvastatina y con suficiente frecuencia durante el tratamiento temprano para asegurar que no se produzca alteración significativa del RIN.

Niacina: Puede aumentar el riesgo de que ocurran efectos en musculo esquelético cuando Rosuvastatina es utilizado en combinación con modificadores de dosis de lípidos como Niacina (≥ 1 g/día); Se debe tener precaución cuando se prescribe con Rosuvastatina.

Fenofibrato: Cuando Rosuvastatina fue coadministrado con fenofibrato, no se observó aumento en la concentración de Rosuvastatina o fenofibrato con significancia clínica. Como es sabido el riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de HMG- CoA reductasa aumenta con el uso concomitante de fenofibrato, se debe tener precaución cuando se prescribe fenofibrato con Rosuvastatina.

Colchicina: Han sido reportados casos de miopatía, incluso rabdomiólisis, con inhibidores de HMG-CoA reductasa, que incluyen Rosuvastatina, coadministrada con colchicina, y se debe tener precaución cuando se prescribe Rosuvastatina con colchicina.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

En la semana 104 de un estudio de carcinogenicidad a dosis de 2, 20, 60 o 80 mg/kg/día por sonda oral, la incidencia de pólipos de estroma uterino fue significativamente mayor en hembras con concentración sistémica de 80 mg/kg/día, 20 veces la concentración humana de 40 mg/día basada en la AUC. a bajas dosis no fue observado aumento en la incidencia de pólipos.

En la semana 107 del estudio de carcinogenicidad los ratones que recibieron 10, 60, 200 mg/kg/día por sonda oral, el aumento en la incidencia de adenoma/carcinoma

ESV
LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M N. 15781

14

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



hepatocelular fue observado a los 200 mg/kg/día de exposición sistémica, 20 veces la concentración humana de 40 mg/día basada en el AUC. Un aumento de la incidencia de tumores hepatocelular no fue observada en menores dosis.

Rosuvastatina no fue mutagénica ni clastogénica con o sin activación metabólica en el test de Ames con *Salmonella Typhimurium* y *Escherichia Coli*, el ensayo de linfoma en ratón, y el ensayo de aberración cromosómica en células de pulmón en hámster de la china. La prueba de micronucleos de ratón *in vivo* fue negativa para Rosuvastatina.

En estudios de fertilidad en ratas con sonda oral en dosis de 5, 15, 50 mg/kg/día, los machos fueron tratados durante 9 semanas antes y durante el apareamiento; las hembras fueron tratadas 2 semanas antes y durante el apareamiento hasta el día de gestación 7. No se observaron efectos de fertilidad a 50 mg/kg/día (a exposición sistémica de más de 10 veces la exposición humana de 40 mg/día basado en el AUC). En testículos de perros tratados con Rosuvastatina de 30 mg/kg/día por un mes, se observaron células espermáticas gigantes. Las células espermáticas gigantes fueron observadas en monos después de 6 meses de tratamiento a 30 mg/kg/día con vacuolización del epitelio de los túbulos seminíferos. La concentración en el perro fue de 20 veces y en el mono de 10 veces mayor que la concentración humana de 40 mg/día basada en el área superficial corporal. Resultados similares han sido observados con otros fármacos de esta clase.

Desarrollo embrio fetal: Rosuvastatina atraviesa la placenta y es encontrada en el tejido fetal y líquido amniótico en un 3% y 20%, respectivamente, de la concentración en plasma materno siguiendo la única dosis de 25 mg/kg a través de sonda oral en el día 16 de gestación en ratas. En conejos se observó mayor distribución en el tejido fetal (25% de la concentración en plasma materno) después de una única dosis a través de sonda oral de 1 mg/kg en el día 18 de gestación.

En ratas hembras que recibieron por sonda oral dosis de 5, 15, 50 mg/kg/día de Rosuvastatina antes del apareamiento y hasta el día 7 post coito, los resultados fueron una disminución del peso corporal fetal (crías hembras) y el retraso en la osificación en la dosis máxima (concentración sistémica de 10 veces la concentración humana de 40mg/día basada en la AUC).

Las ratas preñadas que recibieron por sonda oral dosis de 2, 10, 50 mg/kg/día desde el día 7 de gestación hasta el día 21 de lactancia (destete), se produjo la disminución de la supervivencia de las crías en grupos que recibieron 50 mg/kg/día, la concentración sistémica ≥ 12 veces la concentración humana de 40 mg/día basada en el área superficial corporal.

En conejas preñadas que recibieron dosis de 0.3, 1 y 3 mg/kg/día a través de sonda oral desde el día 6 de gestación hasta el día 18 de lactancia (destete), concentraciones equivalentes a la concentración humana de 40 mg/día basada en el área corporal superficial, se observa disminución de la viabilidad fetal y mortalidad materna.

Rosuvastatina no fue teratogénica en ratas a ≤ 25 mg/kg/día o en conejos a ≤ 3 mg/kg/día (concentraciones sistémicas equivalentes a la concentración humana de 40 mg/día basada en AUC o área corporal superficial, respectivamente).

Toxicidad en el sistema nervioso central: En perros tratados con algunos de otros miembros de esta clase de drogas, han sido observadas lesiones vasculares en el sistema nervioso central, caracterizado por hemorragias perivasculares, edema e infiltración de células mononucleares en espacios perivasculares. Una droga química similar de esta clase produce degeneración del nervio óptico dosis-dependiente



Laboratorios
RICHMOND

BILIP®

7 2 8 7



(degeneración Walleriana o fibras retinogeniculadas) en perros, a una dosis que produce niveles de la droga en plasma de 30 veces más altas que el nivel promedio del fármaco en humanos que tomaron la dosis más alta recomendada. En perras hembras sacrificadas al día 24 con dosis de 90 mg/kg/día por sonda oral (concentración sistémica de 100 veces la concentración humana de 40 mg/día basado en el AUC) se observó edema, hemorragia, y necrosis parcial en el intersticio del plexo coroideo. En perros tratados por 52 semanas a 6 mg/kg/día por sonda oral (concentración sistémica de 20 veces la concentración humana a 40 mg/día basada en AUC) fue observada opacidad corneal. Se observaron cataratas en perros tratados 12 semanas por sonda oral a 30mg/kg/día (concentración sistémica de 60 veces la exposición humana a 40 mg/día basada en AUC). En perros tratados por 4 semanas a través de sonda oral a 90 mg/kg/día (concentración sistémica de 100 veces la concentración humana a 40 mg/día basada en AUC) fueron observados casos de displasia retinal y pérdida retinal. Durante el tratamiento de hasta un año dosis \leq 30 mg/kg/día (concentración sistémica \leq 60 veces la concentración humana de 40 mg/día basada en AUC) no revelaron resultados en la retina.

Embarazo


Rosuvastatina está contraindicada en mujeres embarazadas o con posibilidad de estarlo. El colesterol sérico y triglicéridos aumentan durante un embarazo normal, y los productos del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal. La aterosclerosis es un proceso crónico y la interrupción de fármacos hipolipemiantes durante el embarazo puede tener poco impacto en los resultados a largo plazo del tratamiento de hiperlipidemia primaria.

No hay estudios adecuados y bien controlados de Rosuvastatina en mujeres embarazadas. Han sido reportado casos raros de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a inhibidores de HMG-CoA reductasa. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos prospectivos en mujeres expuestas a otro inhibidor HMG-CoA reductasa, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos, y muerte fetal no excedió el rango esperado en la población general. Sin embargo, este estudio sólo fue capaz de excluir 3 a 4 aumentos del riesgo de anomalías congénitas sobre la incidencia de base. En el 89% de los casos, el tratamiento farmacológico empezó antes del embarazo y cuando el embarazo fue identificado se interrumpió el tratamiento durante el primer trimestre.

Rosuvastatina atraviesa la placenta en ratas y conejos. En ratas, Rosuvastatina no fue teratogénica a la concentración sistémica equivalente a la dosis terapéutica humana de 40 mg/día. A 10-12 veces la dosis humana de 40 mg / día, hubo una disminución de la supervivencia de las crías, disminución del peso corporal fetal entre las crías hembras, y retraso en la osificación. En conejos, decreció la viabilidad de las crías y aumentó la mortalidad materna a dosis equivalentes a la dosis humana de 40 mg/día.

Rosuvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando Rosuvastatina, la paciente debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto y la falta de beneficio clínico conocido con el uso continuo durante el embarazo.

ESV


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Lactancia

No se sabe si Rosuvastatina es excretada por la leche materna, pero una pequeña cantidad de otros fármacos de esta clase si se excreta a través de la leche materna. En ratas, la concentración de Rosuvastatina en leche materna es tres veces más alta que en el plasma; Sin embargo, los niveles en la leche materna animal pueden no reflejar con precisión los niveles en la leche materna humana. Debido a que otros fármacos de esta clase pasan a través de la leche materna humana y debido a que los inhibidores de HMG- CoA reductasa tienen un potencial para causar serias reacciones adversas en lactantes, las mujeres que requieran tratamiento con Rosuvastatina deben ser advertidas de no amamantar a sus bebés.

Empleo en pediatría

La seguridad y efectividad de Rosuvastatina en pacientes de 10 a 17 años con hipercolesterolemia heterocigota familiar fueron evaluadas en un ensayo clínico controlado de 12 semanas de duración seguido de 40 semanas de exposición abierta. Los pacientes tratados con 5 mg, 10 mg y 20 mg diarios de Rosuvastatina tuvieron un perfil de reacciones adversas en general similares a la de los pacientes que tomaron placebo. A pesar de que no todas las reacciones adversas identificadas en la población adulta han sido observadas en ensayos clínicos de pacientes niños y adolescentes, las mismas advertencias y precauciones para adultos deben ser consideradas para los niños y adolescentes. No se detectó efecto de Rosuvastatina sobre el crecimiento, peso, IMC (índice de masa corporal), o maduración sexual en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad). Mujeres adolescentes deben ser aconsejadas sobre métodos anticonceptivos apropiados mientras esté en tratamiento con Rosuvastatina. Rosuvastatina no ha sido estudiada en ensayos clínicos controlados con participación de pacientes pre-púberes o pacientes menores de 10 años. No se han estudiando dosis mayores a 20 mg en la población pediátrica.

En niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigota la experiencia es limitada a 8 pacientes (a partir de 8 años de edad).

En un estudio farmacocinético, 18 pacientes (9 niños y 9 niñas) de 10 a 17 años con Hipercolesterolemia familiar heterocigota recibieron dosis orales simples y múltiples de Rosuvastatina. C_{max} y AUC de Rosuvastatina fueron similares a los valores observados en sujetos adultos administrando las mismas dosis.

Empleo en ancianos

En un estudio realizado el 31% de los pacientes tenían más de 65 años y el 6,8 % tenían más de 75 años de edad. No se observaron diferencias sobre la seguridad y eficacia entre estos sujetos y sujetos jóvenes. Otro reporte clínico no mostró diferencias en la respuesta entre pacientes mayores y pacientes jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores. Los pacientes mayores tienen alto riesgo de miopatía y la Rosuvastatina debe ser prescrita con precaución en estos pacientes.

ESV
LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781



Laboratorios
RICHMOND

BILIP®

7 2 8 7



Empleo en insuficiencia renal

La concentración de Rosuvastatina no es influenciada por insuficiencia renal leve a moderada ($CL_{cr} \geq 30$ mL/min/1,73 m²); Sin embargo, la concentración a Rosuvastatina se incrementa de forma clínicamente significativa en pacientes con insuficiencia renal severa que no reciben hemodiálisis. La dosis de Rosuvastatina debe ser ajustada en pacientes con insuficiencia renal severa ($CL_{cr} < 30$ mL/min/1,73 m²) que no requieren hemodiálisis.

Empleo en insuficiencia hepática

Rosuvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir aumentos persistentes inexplicables en las transaminasas. Se sabe que la enfermedad hepática crónica por alcohol aumenta la exposición a Rosuvastatina. Rosuvastatina debe ser usado con precaución en estos pacientes.

Enzimas hepáticas

Antes de iniciar el tratamiento con Rosuvastatina, es recomendable realizar pruebas de enzimas hepáticas, y también si aparecen signos o síntomas de daño hepático.

Han sido reportados aumentos de las transaminasas séricas (SGOT o SGPT) cuando se usan inhibidores de HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina. En la mayoría de los casos, el aumento fue transitorio y se resolvió o mejoró al continuar el tratamiento o después de una breve interrupción en la terapia.

Hubo dos casos de ictericia, para los cuales no se pudo determinar la relación a la terapia con Rosuvastatina, que se resolvieron luego de discontinuar la terapia. No hubo casos de falla hepática o enfermedad hepática irreversible en estos ensayos.

En un análisis conjunto de ensayos controlados con placebo, el aumento mayor de transaminasas séricas fue mayor a 3 veces el límite normal superior en 1,1 % de los pacientes que tomaban Rosuvastatina frente al 0,5% de los pacientes tratados con placebo.

Población asiática

Los estudios farmacocinéticos han demostrado aumento de aproximadamente el doble de la concentración a Rosuvastatina en sujetos asiáticos cuando se compara con controles caucásicos. La dosis de Rosuvastatina debe ser ajustada en pacientes asiáticos.

Post comercialización

Se han reportado casos raros de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo Rosuvastatina. Si durante el tratamiento con Rosuvastatina ocurre daño hepático serio con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia, la terapia debe ser interrumpida rápidamente.

Rosuvastatina debe ser usada con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen historia de enfermedad hepática

ESV

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

18

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

BILIP®

7 2 8 7



crónica. Una enfermedad hepática activa, que puede incluir una inexplicable persistencia de las transaminasas elevadas, es una contraindicación para el uso de Rosuvastatina.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas fueron discutidas en detalle en otras secciones del prospecto:

- Rabdomiolisis con mioglobinuria, falla renal aguda y miopatía (incluyendo miositis).
- Anormalidades de enzimas hepáticas.

En estudios clínicos con Rosuvastatina, se observaron los siguientes efectos adversos los cuales llevan a discontinuar el tratamiento:

- Mialgia
- Dolor abdominal
- Nauseas

Además, se reportaron las reacciones adversas más comunes (incidencia mayor o igual a 2%) ante el tratamiento con Rosuvastatina:

- Dolor de cabeza
- Mialgia
- Dolor abdominal
- Astenia
- Nauseas

Pacientes pediátricos de 10 a 17 años

En la semana 12 de los ensayos clínicos en niños y niñas post menarca, el perfil de seguridad y tolerancia de Rosuvastatina 5 a 20 mg diarios fue generalmente similar al del placebo.

Experiencia post marketing

Los siguientes efectos adversos han sido identificados luego de la aprobación de Rosuvastatina:

Artralgia, falla hepática fatal y no fatal, falla hepática, hepatitis, ictericia, trombocitopenia, depresión, desordenes de sueño (insomnio y pesadillas), neuropatía periférica y ginecomastia. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal por exposición a la droga.

Se han reportado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada de frecuencia desconocida.

Se han reportado casos raros post marketing de deterioro cognitivo asociados con el uso de estatinas (por ejemplo: pérdida de la memoria, olvido, amnesia, deterioro de la memoria, confusión). Estos problemas cognitivos han sido reportados por todas las

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

19

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ESV



Laboratorios
RICHMOND

7 BILIP®
28



estatinas. Los reportes generalmente no son serios, y son reversibles luego de la suspensión del tratamiento, con tiempos variables para el inicio de los síntomas (1 día a años) y la resolución de los síntomas (mediana de 3 semanas).

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un tratamiento específico en el caso de sobredosis, el paciente debe tratarse sintomáticamente y se deben instituir medidas de soporte según sea necesario. La hemodiálisis no aumenta significativamente el lavado de Rosuvastatina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

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

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

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 14, 28, 30, 56, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a una temperatura inferior a 30°C, en su envase original.

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN
Certificado N° 52.935**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Fecha de última revisión:

ESV

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

20

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elyra Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

BILIP®



7 2 8 7

PROYECTO DE ROTULO

BILIP®
ROSUVASTATINA 10 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica)	10 mg
Excipientes: Lactosa CD, dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz, poloxamer 188, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, opadry II hp 85	c.s.p.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACION

Conservar a una temperatura inferior a 30°C.

PRESENTACION

Envases conteniendo 14 comprimidos.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 52.935**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 28, 30 y 56 comprimidos recubiertos.

ESV

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

1

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

BILIP®

7 2 8 7



PROYECTO DE ROTULO

BILIP®
ROSUVASTATINA 10 mg
Comprimidos recubiertos

Uso hospitalario exclusivo

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica)	10 mg
Excipientes: Lactosa CD, dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz, poloxamer 188, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, opadry II hp 85	c.s.p.

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACION

Conservar a una temperatura inferior a 30°C.

PRESENTACION

Envases conteniendo 250 comprimidos recubiertos.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 52.935**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Fecha de la última revisión:

Nota: Igual texto para las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos recubiertos, de uso hospitalario exclusivo.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

2

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ESV

7287

PROYECTO DE RÓTULO

BILIP®
ROSUVASTATINA 20 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica)	20 mg
Lactosa CD, dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz 1500, Poloxamer, Estearato de Magnesio, Óxido de Hierro Rojo, Opadry II HP 85 F28751	c.s.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACION

Conservar a una temperatura inferior a 30°C.

PRESENTACION

Envases conteniendo 14 comprimidos.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 52.935**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Fecha de la última revisión:

Nota: Igual texto para las presentaciones de 28, 30 y 56 comprimidos recubiertos.

Elvira Zini
LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

3

Elvira Zini
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ESJ



Laboratorios
RICHMOND

BILIP®



7 2 8 7

PROYECTO DE RÓTULO

BILIP®

ROSUVASTATINA 20 mg
Comprimidos recubiertos

Uso hospitalario exclusivo

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica)	20 mg
Láctosa CD, Dióxido de silicio coloidal, Almidón de maíz 1500, Poloxamer, Estearato de Magnesio, Óxido de Hierro Rojo, Opadry II HP 85 F28751	c.s.p

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACION

Conservar a una temperatura inferior a 30°C, en su envase original.

PRESENTACION

Envases conteniendo 250 comprimidos.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 52.935**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Fecha de la última revisión:

Nota: Igual texto para las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos recubiertos de uso hospitalario exclusivo.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

4

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ESN