



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-111345284-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-111345284-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS IVAX Argentina S.A. solicita la aprobación de nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ARTOMEY / ROSUVASTATIN; forma farmacéutica y concentración: Comprimidos recubiertos / ROSUVASTATIN 5 mg; Comprimidos recubiertos / ROSUVASTATIN 10 mg; Comprimidos recubiertos / ROSUVASTATIN 20 mg y Comprimidos recubiertos / ROSUVASTATIN 40 mg; aprobada por Certificado N° 51.199.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS IVAX Argentina S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ARTOMEY / ROSUVASTATIN; forma farmacéutica y concentración: Comprimidos recubiertos / ROSUVASTATIN 5 mg; Comprimidos recubiertos / ROSUVASTATIN 10 mg; Comprimidos recubiertos / ROSUVASTATIN 20 mg y Comprimidos recubiertos / ROSUVASTATIN 40 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2023-48393657-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-48393817-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.199 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-111345284-APN-DGA#ANMAT

mb

ab



PROYECTO DE FOLLETO INTERNO

“ARTOMEY” ROSUVASTATIN

Comprimidos recubiertos 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg.

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene: x 5 mg x 10 mg. x 20 mg. x 40 mg.

| | | | | |
|--|---------|-----------|-----------|-----------|
| Rosuvastatin (como Rosuvastatin cálcico) | 5,00 mg | 10,00 mg. | 20,00 mg. | 40,00 mg. |
| Excipientes | c.s. | c.s. | c.s. | c.s. |

ACCION TERAPEUTICA:

Hipolipemiente.

Código ATC: C10A A07.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Farmacodinamia - Mecanismo de acción:

Rosuvastatin pertenece al grupo farmacoterapéutico de los inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa). Rosuvastatin es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. Los estudios *in vivo* en animales y los estudios *in vitro* en cultivos de células animales y humanas han demostrado que rosuvastatin tiene una elevada penetración en el hígado y ejerce un efecto selectivo sobre este órgano efector, que resulta el órgano blanco mediante el cual se logra la reducción del colesterol. En los estudios *in vivo* e *in vitro*, rosuvastatin produce sus efectos modificadores de los lípidos mediante dos mecanismos. Primero, aumenta el número de receptores hepáticos de LDL-C en la superficie celular para promover la captación y el catabolismo de LDL-C. En segundo lugar, rosuvastatin inhibe la síntesis hepática de VLDL reduciendo la cantidad total de partículas de VLDL y LDL.



Farmacocinética

Absorción: En los estudios de farmacología clínica en el ser humano, las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatin se alcanzaron de 3 a 5 horas después de la administración oral. Tanto la concentración plasmática máxima de rosuvastatin (C_{max}) como el área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo (AUC), aumentaron de manera aproximadamente proporcional a la dosis de rosuvastatin. La biodisponibilidad absoluta de rosuvastatin es de aproximadamente un 20%. La administración de rosuvastatin con alimentos no tuvo ningún efecto en el AUC.

El AUC de rosuvastatin no varía al administrarlo por la mañana o por la noche.

Distribución: El volumen medio de distribución de rosuvastatin en estado estable es de aproximadamente 134 litros. Rosuvastatin se une en un 88% a las proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina. Esta unión es reversible e independiente de las concentraciones plasmáticas.

Metabolismo: El metabolismo de rosuvastatin es limitado; aproximadamente un 10% de una dosis radiactiva se recupera en forma de metabolitos. El principal metabolito es N-desmetil-rosuvastatin que se forma principalmente por el citocromo P450 2C9, y los estudios *in vitro* han demostrado que N-desmetil-rosuvastatin posee aproximadamente entre una sexta parte y la mitad de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa del compuesto original. En total, el compuesto original representa más del 90% de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma.

Excreción: Después de la administración oral, rosuvastatin y sus metabolitos se excretan principalmente en las heces (90%). La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de rosuvastatin es de aproximadamente 19 horas. Después de una dosis intravenosa, aproximadamente el 28% del medicamento se elimina del organismo por la vía renal y el 72% por la vía hepática.

Raza: Un análisis farmacocinético poblacional no reveló diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes entre los grupos de pacientes caucásicos, hispanoamericanos y de raza negra o afrocaribeña. Sin embargo, los estudios farmacocinéticos, incluido uno realizado en los Estados Unidos, han demostrado una elevación de aproximadamente 2 veces la mediana de la exposición (AUC y C_{max}) en individuos asiáticos en comparación con el grupo de control caucásico.

Sexo: No se han observado diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatin entre hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada: No se han observado diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatin entre las poblaciones de edad avanzada (≥ 65 años) y de menor edad.

Insuficiencia renal: La insuficiencia renal leve a moderada ($CL_{cr} \geq 30$ ml/min/1,73 m²) no tuvo ninguna influencia sobre las concentraciones plasmáticas de rosuvastatin. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de rosuvastatin aumentaron en un grado clínicamente significativo (aproximadamente 3 veces) en los pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{cr} < 30$ ml/min/1,73 m²) no hemodializados en comparación con voluntarios sanos ($CL_{cr} > 80$ ml/min/1,73 m²).

Hemodiálisis: Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatin en estado estacionario en los pacientes sometidos a hemodiálisis crónica, fueron aproximadamente 50% mayores que las de los voluntarios sanos con una función renal normal.

Insuficiencia hepática: En pacientes con una hepatopatía alcohólica crónica, las concentraciones plasmáticas de rosuvastatin aumentaron moderadamente. Los pacientes clase A de Child-Pugh tuvieron aumentos de la C_{max} y el AUC del 60% y 5%, respectivamente, en comparación con los pacientes con una función hepática normal.



Los pacientes clase B de Child-Pugh tuvieron aumentos de la C_{max} y el AUC del 100% y 21%, respectivamente, en comparación con los pacientes con una función hepática normal.

Intolerancia a la lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de Lapp Lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa, no debieran tomar esta medicación.

INDICACIONES:

Hiperlipidemia primaria y dislipidemia mixta

Rosuvastatin está indicado en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta (Fredrickson tipo IIa y IIb respectivamente), como tratamiento adjunto a una dieta apropiada para reducir los niveles séricos elevados de LDL-colesterol (LDL-C), colesterol total (CT), ApoB, colesterol no HDL y triglicéridos (TG), y aumentar los niveles séricos de colesterol-HDL (HDL-C).

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

Rosuvastatin está indicado para reducir los niveles séricos de CT, LDL-C, y ApoB en adolescentes varones y mujeres (con al menos 1 año de evolución desde la menarca) y edades comprendidas entre 10 y 17 años, que padezcan hipercolesterolemia familiar homocigota y cuando a pesar de una dieta apropiada mantienen niveles de LDL-C > a 190 mg/dL o LDL-C > a 160 mg/dL junto a una historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura o dos o más factores de riesgo cardiovascular.

Hipertrigliceridemia

Rosuvastatin está indicado como terapia adjunta a una dieta apropiada para el tratamiento de pacientes con hipertrigliceridemia presente en la dislipidemia tipo IV de Fredrickson.

Disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo III)

Rosuvastatin está indicado como terapia adjunta a una dieta apropiada para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (Fredrickson tipo III)

Hipercolesterolemia familiar homocigota

Rosuvastatin está indicado como terapia adjunta a otros tratamientos hipolipemiantes (como por ejemplo al aféresis de LDL-C) o como monoterapia si tales tratamientos no estuvieran disponibles, para reducir los niveles séricos elevados de LDL-C, CT y ApoB en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Retraso de la progresión de la aterosclerosis

Rosuvastatin está indicado como terapia adjunta a una dieta apropiada para retrasar la progresión de las lesiones vasculares ateroscleróticas en pacientes adultos, como parte de la estrategia terapéutica destinada a reducir el CT y el LDL-C a valores objetivo.

Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

En individuos sin enfermedad cardíaca coronaria clínicamente evidente pero con incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular basado en la edad (≥ 50 años en hombres y ≥ 60 años en mujeres), PCR ultrasensible ≥ 2 mg/dL, y la presencia adicional de al menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular tal como hipertensión, bajos niveles de HDL-C, tabaquismo, o historia familiar de enfermedad cardíaca coronaria prematura, rosuvastatin está indicado para:

- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular
- Reducir el riesgo de infarto de miocardio



- Reducir el riesgo de procedimiento de revascularización arterial

Limitaciones de uso

Rosuvastatin no ha sido estudiado en hiperlipidemias Fredrickson tipo I y V.

POSOLOGIA-DOSIFICACION / MODO DE ADMINISTRACION:

Antes de iniciar la administración de rosuvastatin el paciente deberá iniciar una dieta para reducir el colesterol que se deberá continuar una vez iniciado el tratamiento farmacológico. La dosis de rosuvastatin deberá ser individualizada de acuerdo a las metas del tratamiento y a la respuesta del paciente, usando las guías de tratamiento establecidas en los correspondientes consensos médicos acerca del tratamiento de la dislipidemia.

El rango de dosis clínicamente útil de rosuvastatin es 5 a 40 mg administrados una vez al día por vía oral. La dosis inicial recomendada es entre 5 a 10 mg una vez al día, tanto en pacientes sin experiencia previa con tratamiento con estatinas, como en aquellos que son rotados desde otra estatina. La dosis puede administrarse en una única toma en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Tanto en el caso de los pacientes que inicien un tratamiento con rosuvastatin como en aquellos que cambien a rosuvastatin después de haber sido tratados con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se deberá utilizar primero la dosis inicial adecuada de rosuvastatin y sólo entonces ajustarla en función de la respuesta del paciente y del objetivo individualizado del tratamiento. Luego del inicio y/o durante el ajuste de dosis de rosuvastatin deben examinarse los niveles de lípidos séricos dentro de las 2 a 4 semanas y realizarse la modificación de la dosis correspondiente de manera consecuente con los resultados obtenidos. La dosis de 40 mg de rosuvastatin deberá ser empleada solamente en aquellos pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular (particularmente en aquellos con hipercolesterolemia familiar) que no alcanzaron el objetivo de tratamiento con 20mg. (ver Advertencias y Precauciones). Se recomienda la supervisión con un especialista cuando los pacientes están tratados con 40 mg.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años – niños estadio Tanner II o superior y niñas que están al menos un año post menarca -)

En niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota la dosis de inicio más usual es comenzar con 5mg por día. El rango de dosis habitual de rosuvastatin es de 5 a 20 mg/día y la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día (en esta población de pacientes no se han estudiado las dosis superiores a 20 mg). Las dosis deberán ser tituladas de manera individualizada según el objetivo de tratamiento recomendado (ver Indicaciones). Los ajustes de dosis deberán ser efectuados con intervalos de al menos 4 semanas o mayores. Los pacientes pediátricos debieran estar seguidos por un especialista. No se han estudiado dosis superiores a 20mg en este tipo de población.

Niños menores de 10 años

La experiencia en el tratamiento con rosuvastatin en niños menores de 10 años está limitada a un pequeño número de pacientes entre 8 y 10 años con hipercolesterolemia familiar homocigota. Así, no se recomienda rosuvastatin en pacientes menores de 10 años.

Hipercolesterolemia familiar homocigota



La dosis inicial recomendada de rosuvastatin es de 20 mg una vez al día. La respuesta al tratamiento se deberá estimar con las concentraciones séricas de LDL-C determinadas antes de la aféresis.

Posología en pacientes asiáticos

Se deberá considerar una dosis inicial de rosuvastatin de 5 mg una vez al día en pacientes asiáticos ya que existe un aumento en la exposición sistémica a rosuvastatin en estos pacientes. No se debe usar 40 mg en esta población.(ver Uso en Poblaciones Especiales).

Uso concomitante con ciclosporina, lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir

La dosis de rosuvastatin se deberá limitar a 5 mg una vez al día en pacientes que reciben ciclosporina (Ver Advertencias, Precauciones e Interacciones Medicamentosas). La dosis de rosuvastatin se deberá limitar a 10 mg una vez al día para pacientes que reciben una combinación de lopinavir y ritonavir o atazanavir y ritonavir (ver Advertencias ,Precauciones e Interacciones Medicamentosas).

Tratamiento hipolipemiante concomitante

Rosuvastatin es sustrato de varios transportadores de proteínas (ejemplo: OATP1B1 y BCRP). Se deberá considerar una reducción de la dosis de rosuvastatin en caso que se utilice en combinación con ciclosporina, algunos inhibidores de proteasa, niacina o fenofibrato ya que puede aumentar el riesgo de efectos músculoesqueléticos (ver Advertencias , Precauciones e Interacciones Medicamentosas).

Se deberá evitar el tratamiento combinado con gemfibrozil debido a un aumento de la exposición a rosuvastatin. La dosis de rosuvastatin se deberá limitar a 10 mg una vez al día en el caso de que se utilice en combinación con gemfibrozil (ver Advertencias ,Precauciones e Interacciones Medicamentosas).

Posología en pacientes con insuficiencia renal

No se requiere el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada ($CL_{cr} < 60$ ml/min/1,73 m²) no hemodializados, la dosis inicial de rosuvastatin debe ser de 5 mg una vez al día. No se debe administrar rosuvastatin en pacientes con insuficiencia renal severa.

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática.

No existe aumento de la exposición sistémica a rosuvastatin en pacientes con scores Child Pugh de 7 o menos. Sin embargo en pacientes con scores de 8 y 9 sí se han observado aumento de exposición. En estos pacientes debe determinarse la función renal. No hay experiencia en pacientes con scores superiores a 9.

Pacientes ancianos

Se recomienda comienzo con 5mg en pacientes mayores de 70 años.

Pacientes con factores predisponentes a miopatía

En estos pacientes la dosis recomendada es de 5mg. La dosis de 40mg está contraindicada.

CONTRAINDICACIONES:

ARTOMEY está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente del producto. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con rosuvastatin que incluyeron rash, prurito, urticaria y angioedema (Ver Reacciones Adversas)



- Pacientes con hepatopatía activa o con elevaciones persistentes e inexplicables de los niveles de transaminasas hepáticas (ver Advertencias, Uso en Poblaciones Especiales).
- Pacientes con insuficiencia renal severa (Clearance de creatinina menor a 30mg/min)
- Mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas. Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis de colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias derivadas del colesterol con actividad biológica, rosuvastatin puede causar lesiones fetales si se administra a mujeres embarazadas. Además, el tratamiento carece de beneficio aparente durante el embarazo y su seguridad en mujeres embarazadas no se ha establecido. Si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le deberá informar sobre los posibles peligros para el feto y sobre el hecho de que no se conocen beneficios clínicos sobre el uso continuo del producto durante el embarazo (ver Uso en Poblaciones Especiales)
Mujeres lactantes: Se deberá aconsejar a las mujeres que requieran tratamiento con rosuvastatin que no amamenten debido a que otros fármacos de esta clase se secretan en la leche materna y que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden provocar reacciones adversas graves en los lactantes (ver Uso en Poblaciones Especiales).
- Pacientes con miopatía
- Pacientes tratados con ciclosporina

La dosis de 40mg está contraindicada en pacientes con factores predisponentes a miopatía y/o rhabdomiólisis tales como:

- Insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina menor a 60mg/min)
- Hipotiroidismo
- Historia familiar o personal de enfermedad muscular hereditaria
- Historia previa de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG.CoA reductasa
- Abuso de alcohol
- Situaciones de riesgo de aumento de exposición a rosuvastatin
- Pacientes asiáticos
- Uso concomitante con fibratos

ADVERTENCIAS:

Efectos músculo-esqueléticos:

Se han reportado casos de miopatía y rhabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobulinuria con el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatin. Estos riesgos pueden ocurrir en cualquier nivel de dosis pero se incrementan con la dosis máxima (40 mg).

El riesgo de eventos del tipo musculoesquelético (mialgia, miopatía y más raramente rhabdomiólisis) se ha observado con este tipo de fármacos (estatinas). Con Rosuvastatin ha sido particularmente reportado con dosis mayores a 20mg.

Rosuvastatin deberá prescribirse con precaución en pacientes con factores predisponentes a sufrir miopatía (por ejemplo, edad ≥ 65 años, hipotiroidismo inadecuadamente tratado, insuficiencia renal). El riesgo de miopatía durante el tratamiento con rosuvastatin puede aumentar con la administración concomitante de



algunos otros tratamientos hipolipemiantes (fibratos o niacina), gemfibrozil, ciclosporina, lopinavir/ritonavir, o atazanavir/ritonavir (ver Posología-Dosificación/ Modo de Administración e Interacciones Medicamentosas).

Respecto de la medición de Creatin Kinasa (CK), esta no debe medirse inmediatamente después de la realización de ejercicio o en presencia de una causa plausible de aumento de CK, que confunda la interpretación de la prueba. Si los niveles fueran significativamente elevados de base (más de 5 veces el valor superior normal), debiera realizarse un testeo de confirmación entre 5 y 7 días después. Si se confirma, no debiera comenzarse el tratamiento.

Se deberá suspender el tratamiento con rosuvastatin si se producen elevaciones pronunciadas de la enzima creatinquinasa (CPK) >10 veces el límite superior normal, o si se diagnostica o se sospecha una miopatía. Se deberá interrumpir temporalmente el tratamiento con rosuvastatin en cualquier paciente que presente un cuadro agudo y grave que sugiera miopatía o que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rhabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, traumatismo, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos severos, y convulsiones no controladas). Se deberá advertir a todos los pacientes que reporten inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, particularmente si van acompañados de malestar general o fiebre. Rosuvastatin (y cualquier otra estatina) deberán prescribirse con precaución en pacientes con factores predisponentes a miopatía/rabdomiólisis. Estos factores incluyen:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Historia familiar o hereditaria de desórdenes musculares
- Historia previa de toxicidad muscular con otra estatina o fibratos
- Abuso de alcohol
- Edad mayor a 70 años
- Situaciones donde pueda existir un aumento de la concentración del fármaco
- Uso concomitante de fibratos

En estos pacientes el riesgo de tratamiento debe considerarse en contra de los posibles beneficios del mismo y deberá realizarse monitoreo clínico en caso de comenzar tratamiento.

Mientras el paciente está en tratamiento, se le debe enseñar a reportar cualquier tipo de anomalía muscular (dolor muscular inexplicable, debilidad, calambres) de manera inmediata, particularmente si estos síntomas se asociaran con malestar y/o fiebre. En estos casos deberá medirse CK. La medicación deberá suspenderse en caso de que los niveles se encuentren por encima de 5 veces el valor superior normal o incluso si los niveles no llegaran a tal valor, pero los síntomas sean severos y causaran un gran discomfort diario. Si los síntomas resolvieran y los niveles retornaran a los basales, se podría considerar retomar el tratamiento con rosuvastatina u otra estatina a la menor dosis con un monitoreo cuidadoso. No se recomienda monitoreo de CK de rutina en pacientes asintomáticos. Se han reportado casos raros de una miopatía necrotizante mediada por inmunidad (MNMI) durante o después del tratamiento con estatinas. Este síndrome se caracteriza por debilidad muscular proximal y aumento de creatinina sérica, que persiste a pesar de discontinuar las estatinas.

Se ha visto un aumento de incidencia de miositis y miopatía en pacientes que recibían otras estatinas junto a ácido fibrótico y sus derivados, incluyendo gemfibrozil, ciclosporina, ácido nicotínico, azoles, inhibidores de proteasas y antibióticos macrólidos. No se debe combinar rosuvastatina y gemfibrozil. El beneficio de combinar



rosuvastatina con fibratos o ácido nicotínico tendrá que sopesarse contra el riesgo. No deberá usarse 40mg con un fibrato.

Rosuvastatin no deberá usarse en aquellos pacientes con cualquier condición aguda o seria que sugiera miopatía o predisponente a causar insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (hipertensión, sepsis, trauma, cirugía mayor, desórdenes severos endocrinológicos, metabólicos y/o electrolíticos, convulsiones).

Anomalías y control de las enzimas hepáticas:

Se recomienda efectuar pruebas de laboratorio para medir las enzimas hepáticas antes de empezar el tratamiento y 12 semanas después de empezarlo o luego de aumentar la dosis de rosuvastatin, y posteriormente de forma periódica (por ejemplo, cada seis meses).

Se han reportado aumentos de las transaminasas séricas [AST (SGOT) o ALT (SGPT)] con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, entre ellos, rosuvastatin. En la mayoría de los casos, las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron o mejoraron sin interrumpir el tratamiento o después de una breve interrupción del mismo. Se registraron dos casos de ictericia en los que no pudo determinarse la relación con rosuvastatin y que se resolvieron después de interrumpir el tratamiento. En estos estudios no se observaron casos de insuficiencia hepática o de hepatopatía irreversible.

En un análisis combinado de los estudios controlados con placebo, se produjeron aumentos de las transaminasas séricas >3 veces el límite superior normal en el 1,1% de los pacientes tratados con rosuvastatin en comparación con el 0,5% de los pacientes tratados con placebo.

Los pacientes que presentan elevaciones del nivel de transaminasas deben ser controlados hasta la resolución de la anomalía. Si persiste una elevación de la ALT o AST >3 el límite superior normal se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con rosuvastatin.

Rosuvastatin debe emplearse con precaución en los pacientes que consumen alcohol regularmente y/o que poseen antecedentes de hepatopatía crónica. La presencia de una hepatopatía activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas, es una contraindicación al uso de rosuvastatin (ver Contraindicaciones). La tasa de reportes de eventos hepáticos serios (básicamente aumento de transaminasas) en estudios post comercialización, se da más en pacientes que toman 40mg.

Tratamiento Concomitante con Anticoagulantes Cumarínicos

Se debe tener precaución al coadministrar anticoagulantes con rosuvastatin debido a la potenciación de los efectos de los anticoagulantes cumarínicos sobre la prolongación del tiempo de protrombina/RIN (International Normalized Ratio). En los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos y rosuvastatin en forma concomitante, se deberá determinar el RIN antes de empezar el tratamiento con rosuvastatin y posteriormente de manera frecuente durante las etapas iniciales del tratamiento de manera de asegurarse de que no se produzca una modificación importante del RIN (ver Interacciones Medicamentosas).

Efectos renales

Durante los estudios clínicos, se ha observado la presencia de proteinuria, sobre todo de origen tubular, con resultados positivos con la prueba con tira reactiva, así como hematuria microscópica en los pacientes tratados con rosuvastatin. Estos hallazgos fueron más frecuentes en los pacientes tratados con 40 mg de rosuvastatin que en los que recibieron dosis más bajas de rosuvastatin u otros inhibidores de la HMG-CoA de comparación, aunque el efecto generalmente fue transitorio y no se asoció con un



empeoramiento de la función renal. Aunque se desconoce la importancia clínica de este hallazgo, se deberá considerar una reducción de la dosis en los pacientes que reciben tratamiento con rosuvastatin y cuyos análisis de orina muestren proteinuria y/o hematuria persistentes e inexplicables. El reporte de eventos adversos renales serios en farmacovigilancia pos comercialización es más frecuente con dosis de 40mg. Debiera considerarse una determinación de la función renal de rutina durante el seguimiento de pacientes tratados con 40mg.

Efectos Endocrinos

Se han reportado aumentos en los niveles de HbA1c y glucosa sérica con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, entre ellos, rosuvastatin (ver Reacciones Adversas).

Si bien los estudios clínicos demostraron que, por sí solo, rosuvastatin no reduce la concentración plasmática basal de cortisol y no altera las reservas suprarrenales, se deberá tener precaución al administrar concomitantemente rosuvastatin y fármacos que puedan reducir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

Intolerancia a la lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de Lapp Lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa, no debieran tomar esta medicación.

Enfermedad intersticial pulmonar

Se han reportado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas (especialmente en tratamiento prolongado). El modo de presentación puede incluir disnea, tos no productiva y deterioro general de la salud (fatiga, pérdida de peso, fiebre). Si se sospecha que el paciente puede haber desarrollado este tipo de patología, deberá suspenderse el tratamiento con rosuvastatin.

Diabetes Mellitus

Existe algún tipo de evidencia que las estatinas, como clase, aumentan la glucemia y en algunos pacientes, con alto riesgo de desarrollar diabetes, puede producir un nivel alto de hiperglucemia. Este riesgo, sin embargo, es sopesado con los beneficios de la reducción del riesgo vascular con estatinas y no debiera ser razón para finalizar el tratamiento con estatinas. Los pacientes en riesgo (glucemia elevada –entre 110mg% a 126mg%, hipertensos, IMC >30kg/m², hipertrigliceridemia) debieran monitorearse clínica y químicamente según las guías nacionales.

Población pediátrica

El conocimiento de los parámetros de crecimiento en pacientes pediátricos (10 a 17 años) tomando rosuvastatin se conoce sólo durante el período de un año. En este período analizado no se alteró el crecimiento ni la maduración sexual. No hay datos más allá del año de tratamiento. Se reportó una frecuencia mayor a la de los adultos respecto a elevaciones de CK mayores a 10 veces sobre valor normal superior, síntomas musculares luego de ejercicio.

Ácido fusídico

Rosuvastatina no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación. Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico



inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de rosuvastatina y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Reacciones adversas cutáneas severas

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

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

PRECAUCIONES:

Interacciones medicamentosas:

Ciclosporina: El uso de ciclosporina aumenta de manera significativa la exposición a rosuvastatin. Por consiguiente, el tratamiento se deberá limitar a 5 mg de rosuvastatin una vez al día en pacientes que reciben ciclosporina (ver Posología –Dosificación/ Modo de Administración).

Gemfibrozil: El tratamiento con gemfibrozil incrementa de manera significativa la exposición a rosuvastatin. Por lo tanto, debe evitarse el tratamiento combinado de rosuvastatin y gemfibrozil. Si aun así se utilizara gemfibrozil, la dosis de rosuvastatin no deberá ser superior a 10 mg una vez al día (ver Posología –Dosificación/ Modo de Administración).

Inhibidores de la Proteasa: La administración concomitante de rosuvastatin con ciertos inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir posee diversos efectos sobre la exposición a rosuvastatin. Las combinaciones de inhibidores de la proteasa lopinavir/ritonavir y atazanavir/ritonavir aumentan la exposición de rosuvastatin (AUC) hasta tres veces [ver Tabla 1]. La dosis de rosuvastatin se deberá limitar a 10 mg para estas combinaciones. Las combinaciones de tipranavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir producen un cambio menor o ninguno en la exposición a rosuvastatin. Se deberá tener precaución cuando se administra concomitantemente rosuvastatin con inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir (ver Posología y Administración).

Anticoagulantes cumarínicos(antagonistas de la vitamina K): Rosuvastatin aumenta de manera significativa el RIN en pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos, por lo que debe tomarse en cuenta esta precaución al administrar anticoagulantes cumarínicos concomitantemente con rosuvastatin. En los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos y rosuvastatin en forma concomitante, se deberá determinar el RIN antes de empezar el tratamiento con rosuvastatin y posteriormente de manera frecuente durante las etapas iniciales del tratamiento de manera de asegurarse de que no se produzca una modificación importante del RIN.



Niacina: El uso de rosuvastatin en combinación con niacina puede elevar el riesgo de efectos músculo-esqueléticos. En esta situación clínica deberá considerarse una reducción de la dosis de rosuvastatin (ver Posología y Administración).

Fenofibrato: La administración concomitante de rosuvastatin y fenofibrato no produjo aumentos de importancia clínica en el AUC de rosuvastatin o de fenofibrato. Se deberá considerar cuidadosamente los beneficios de las modificaciones adicionales en las concentraciones de lípidos séricos que se consiguen asociando rosuvastatin con fibratos frente a los riesgos potenciales de esta asociación farmacológica.

Antiácidos: El uso concomitante de antiácidos en suspensión que contengan hidróxido de aluminio o de magnesio reduce en un 50% la concentración plasmática de rosuvastatin. Este efecto fue amortiguado cuando la toma del antiácido se realizó dos horas después de la toma de rosuvastatin. La relevancia clínica de esta interacción no ha sido estudiada.

Enzimas del grupo del Citocromo P 450: los resultados de estudios *in vitro* e *in vivo* no demostraron ningún efecto inductor o inhibitorio de rosuvastatin sobre las isoenzimas de este grupo. La depuración de rosuvastatin no es dependiente del metabolismo mediado por el citocromo P450 3A4 en un grado clínicamente significativo. No se han demostrado interacciones entre rosuvastatin y fluconazol (un inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4) o ketoconazol (un inhibidor de la CYP2A6 y CYP3A4).

Anticonceptivos orales: el uso concomitante de rosuvastatin y anticonceptivos orales resultó en un incremento de los niveles del AUC de etinilestradiol y norgestrel en un 26% y 34%, respectivamente. Este efecto debe ser considerado cuando se seleccione la dosis de los anticonceptivos a utilizar.

Ticagrelor: Ticagrelor puede ocasionar insuficiencia renal y puede afectar la excreción renal de Rosuvastatina, incrementando el riesgo de acumulación de Rosuvastatina. En algunos casos, la administración concomitante de Ticagrelor y Rosuvastatina llevó a una disminución de la función renal, rabdomiólisis e incremento del valor de CPK (creatin fosfoquinasa). Se recomienda control con prueba de función renal y CPK mientras se utilicen Ticagrelor y Rosuvastatina en forma concomitante.

Otros fármacos: No se hallaron interacciones de significación clínica entre rosuvastatin y digoxina, drogas antihipertensivas, hipoglucemiantes y terapias de reemplazo hormonal.

Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico.

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico.

Las tablas 1 y 2 muestran el efecto de algunos fármacos sobre la exposición a rosuvastatin y el efecto de rosuvastatin sobre la exposición a otros fármacos, respectivamente.

Tabla 1. Efecto de fármacos coadministrados sobre la exposición sistémica a rosuvastatin

| Fármaco Coadministrado y Posología | Rosuvastatin | | |
|--|------------------------------|---------------------|-------------------------------------|
| | Dosis (mg)* | Variación del AUC** | Variación de la C _{max} ** |
| Ciclosporina, dosis estable requerida (75 mg – 200 mg dos veces al día) | 10 mg al día durante 10 días | ↑7 veces† | ↑11 veces† |
| Gemfibrozilo 600 mg dos veces al día durante 7 días | 80 mg | ↑1,9 veces† | ↑2,2 veces† |
| Combinación de lopinavir/ritonavir, 400 mg/100 mg dos veces al día durante 10 días | 20 mg al día durante 7 días | ↑2 veces† | ↑5 veces† |
| Combinación de atazanavir/ritonavir, 300 mg/100 mg cada día durante 7 días | 10 mg | ↑3 veces† | ↑7 veces† |
| Combinación de tipranavir/ritonavir, 500 mg/200mg dos veces al día durante 11 días | 10 mg | ↑26% | ↑2 veces |
| Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día durante 7 días | 10 mg | ↑8% | ↑45% |
| Fenofibrato 67 mg, tres veces al día durante 7 días | 10 mg | ↑7% | ↑21% |
| Antiácido a base de una asociación de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio Administración simultánea Administración con un intervalo de 2 horas | 40 mg 40 mg | ↓ 54%† ↓22% | ↓ 50%† ↓16% |
| Eritromicina, 500 mg cuatro veces al día durante 7 días | 80 mg | ↓20% | ↓31% |
| Ketoconazol, 200 mg dos veces al día durante 7 días | 80 mg | ↑2% | ↓5% |
| Itraconazol, 200 mg al día durante 5 días | 10 mg 80 mg | ↑39% ↑28% | ↑36% ↑15% |
| Fluconazol, 200 mg al día durante 11 días | 80 mg | ↑14% | ↑9% |

* Dosis únicas a menos que se especifique lo contrario.

**Tasa promedio (con/sin fármaco coadministrado y sin variación = 1 vez) o variación % (con/sin fármaco coadministrado y sin variación = 0%); los símbolos ↑ y ↓ indican el aumento y disminución de la exposición, respectivamente.

† Clínicamente significativo.

Tabla 2. Efecto de la coadministración de rosuvastatin sobre la exposición sistémica a otros Fármacos



| Posología de rosuvastatin | Fármaco Coadministrado | | |
|------------------------------|--|------------------------------------|------------------------------------|
| | Denominación y Dosis | Variación del AUC | Variación de la C _{max} |
| 40 mg al día durante 10 días | Warfarina*, dosis única de 25 mg | R-Warfarina ↑4% S-Warfarina ↑6% | R-Warfarina ↓1% SS-Warfarina 0% |
| 40 mg al día durante 12 días | Digoxina, dosis única de 0,5 mg | ↑4% | ↑4% |
| 40 mg al día durante 28 días | Anticonceptivo oral (0,035 mg de etinilestradiol y 0,180, 0,215 y 0,250 mg de norgestrel) al día durante 21 días | EE ↑26% NG ↑34% | EE ↑25% NG ↑23% |

EE = etinilestradiol, NG = norgestrel

* Efectos farmacodinámicos clínicamente significativos

Uso en poblaciones especiales

Embarazo

Efectos teratogénicos: Embarazo Categoría X.

Rosuvastatin está contraindicado en embarazadas o en mujeres que podrían quedar embarazadas (ver Contraindicaciones). Las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos aumentan durante el embarazo normal y los productos derivados del colesterol desempeñan un papel importante en el desarrollo fetal. La aterosclerosis es un proceso crónico y la suspensión del tratamiento con hipolipemiantes durante el embarazo debería tener pocos efectos sobre los resultados a largo plazo del tratamiento de la hiperlipidemia primaria. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con rosuvastatin en mujeres embarazadas. Se han reportado raramente casos de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En un análisis de alrededor de 100 embarazos que se siguieron prospectivamente en mujeres expuestas a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, las incidencias de anomalías congénitas, abortos espontáneos y mortalidad fetal / neonatal no superaron la tasa prevista para la población general. Sin embargo, este estudio sólo fue capaz de excluir el aumento del riesgo de anomalías congénitas de 3 a 4 veces en relación a la incidencia de referencia. En el 89% de estos casos, el tratamiento con el fármaco comenzó antes del embarazo y se suspendió durante el primer trimestre cuando se confirmó el embarazo. Rosuvastatin atraviesa la barrera placentaria en ratas y conejos. En ratas, rosuvastatin no tuvo efectos teratogénicos con exposiciones sistémicas equivalentes a una dosis terapéutica de 40 mg/día en humanos. Se observó una disminución de la supervivencia de las crías, del peso fetal de las hembras y un retraso de la osificación con 10 a 12 veces la dosis de 40 mg/día en humanos. En conejos, la viabilidad de las crías disminuyó y la mortalidad materna aumentó con dosis equivalentes a la de 40 mg/día en humanos. Rosuvastatin puede causar daños al feto si se administra a una mujer embarazada. Si la paciente se embaraza durante el tratamiento con



rosuvastatin, se deberá advertir a la paciente sobre los riesgos potenciales para el feto y el hecho de que no se conocen beneficios clínicos con el uso continuo durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si rosuvastatin se excreta en la leche materna, pero se ha demostrado en otros fármacos de esta clase terapéutica que una pequeña cantidad del mismo pasa a la leche materna. En ratas, las concentraciones de rosuvastatin en la leche materna son tres veces mayores que las concentraciones plasmáticas; sin embargo, las concentraciones del fármaco en la leche de animales quizás no reflejen exactamente las concentraciones en la leche materna humana. Ya que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar reacciones adversas graves en los lactantes, debe aconsejarse a las mujeres que necesitan un tratamiento con rosuvastatin que no amamenten a sus bebés. Está contraindicado el uso de rosuvastatin durante la lactancia

Uso pediátrico

En un estudio clínico controlado de 12 semanas de duración seguido por 40 semanas de exposición con un diseño abierto, se evaluó la seguridad y eficacia de rosuvastatin en pacientes de 10 a 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota. Los pacientes tratados con 5 mg, 10 mg y 20 mg diarios de rosuvastatin tuvieron un perfil de experiencias adversas generalmente similar al de los pacientes tratados con placebo. Aunque en los estudios realizados con niños y adolescentes no se han observado todas las reacciones adversas identificadas en la población de adultos, se deberán considerar igualmente las mismas advertencias y precauciones que para los adultos. No se ha observado un efecto detectable de rosuvastatin sobre el crecimiento, peso, índice de masa corporal o maduración sexual en los pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad). Se deberá aconsejar a las mujeres adolescentes sobre los métodos anticonceptivos adecuados mientras reciban tratamiento con rosuvastatin. Rosuvastatin no ha sido sistemáticamente estudiado en pacientes prepúberes menores de 10 años de edad. No se ha estudiado rosuvastatin en dosis mayores a 20 mg/día en la población pediátrica.

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

En un estudio farmacocinético que incluyó 18 pacientes (9 niños y 9 niñas) de 10 a 17 años con hiperlipidemia familiar heterocigota y que recibieron dosis orales únicas y múltiples de rosuvastatin, los valores de C_{max} y AUC fueron similares a los observados en adultos tratados con las mismas dosis.

Uso geriátrico

No se han observado diferencias en la seguridad y eficacia de rosuvastatin entre los pacientes geriátricos (mayores a 65 años) y los pacientes más jóvenes, aunque no puede descartarse una mayor sensibilidad al fármaco en algunas personas de edad avanzada.

El riesgo de miopatía es mayor en los pacientes de edad avanzada, por lo que rosuvastatin deberá prescribirse con precaución en estos pacientes (ver Advertencias).

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal leve a moderada ($CL_{cr} \geq 30$ ml/min/1,73 m²) no influye en la exposición a rosuvastatin; sin embargo, la exposición a rosuvastatin aumenta en un grado clínicamente significativo en los pacientes con insuficiencia renal grave no hemodializados. La dosis de rosuvastatin deberá ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{cr} < 30$ ml/min/1,73 m²) que no requieren hemodiálisis (ver Posología –Dosificación/ Modo de Administración).



Insuficiencia hepática

Rosuvastatin está contraindicado en los pacientes con una hepatopatía activa, lo incluye elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas hepáticas. Se sabe que la hepatopatía alcohólica crónica aumenta la exposición a rosuvastatin, por lo que se requiere precaución al utilizar el fármaco en estos pacientes (ver Contraindicaciones y Advertencias).

Pacientes Asiáticos

Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la mediana de la exposición a rosuvastatin es aproximadamente 2 veces mayor en individuos asiáticos que en individuos caucásicos de control. La dosis de rosuvastatin deberá ajustarse en los pacientes asiáticos (ver Posología –Dosificación/ Modo de Administración).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

Lista tabulada de las reacciones adversas

Basándose en los datos de los estudios clínicos y de la larga experiencia post comercialización las siguiente tabla presenta el perfil de reacciones adversas para la rosuvastatina. Las reacciones adversas enumeradas abajo se clasifican de acuerdo a la frecuencia y a la clase órgano sistema (SOC).

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia en: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), Muy raros ($< 1/10,000$), Frecuencia no conocida (no se puede establecer en función de los datos disponibles)

Tabla 3 Reacciones adversas basadas en datos de estudios clínicos y la experiencia post-comercialización

| Clase órgano sistema | Frecuentes | Poco Frecuentes | Raros | Muy raros | Frecuencia no conocida |
|---|--------------------------------|-----------------|---|------------------------------------|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | Trombocitopenia | | |
| Trastornos del sistema inmunologico | | | Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema | | |
| Trastornos endocrinos | Diabetes mellitus ¹ | | | | |
| Trastornos psiquiátricos | | | | | Depresión |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea, Mareos | | | Polineuropatía, pérdida de memoria | Neuropatía periférica Alteraciones del |



| | | | | | |
|---|---|---------------------------|--|----------------------|---|
| | | | | | sueño (incluyendo insomnia y pesadillas) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | | Tos, Disnea |
| Trastornos gastrointestinales | Estreñimiento, Náuseas, Dolor abdominal | | Pancreatitis | | Diarrea |
| Trastornos hepatobiliares | | | Aumento de las transaminasas hepáticas | Hepatitis, Ictericia | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Prurito, Rash y Urticaria | | | Síndrome de Stevens-Johnson Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Mialgia | | Miopatía (incluyendo miositis) y Rabdomiólisis Síndrome similar al lupus, rotura muscular | Artralgia | Trastornos tendinosos, en ocasiones complicados con ruptura. Miopatía necrotizante inmunomediada |
| Trastornos renales y urinarios | | | | Hematuria | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | | | Ginecomastia | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia | | | | Edema |
| ¹ La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de los factores de riesgo (glucemia en ayunas ≥ 5.6 mmol/L, BMI>30kg/m ² , triglicéridos elevados, historia de hipertensión). | | | | | |

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente

Efectos renales: se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en <1% de los pacientes en



algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento.

Tras revisar la información obtenida de ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización no se ha identificado una asociación entre proteinuria y enfermedad renal aguda o progresiva.

Se ha observado hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja.

Efectos sobre el músculo esquelético: se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg.

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados ($>5 \times \text{LSN}$), se deberá interrumpir el tratamiento (ver Advertencias y Precauciones).

Efectos hepáticos: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dosis-dependiente de las transaminasas en un reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con el uso de algunas estatinas:

- disfunción sexual
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento de larga duración (ver Advertencias y Precauciones).

La frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en el aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con la dosis de 40 mg.

Población pediátrica:

En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatinina $>10 \times \text{LSN}$ y aumento en la frecuencia de síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, en comparación con lo que se observó en adultos (ver Advertencias y Precauciones). En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite una supervisión continua de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También pueden comunicarse con el Sistema Nacional



de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

EFFECTOS EN LA HABILIDAD PARA CONDUCIR O MANEJAR MÁQUINAS

No se han conducido estudios sobre el efecto de rosuvastatin en la habilidad para conducir automóviles o manejar máquinas. Sin embargo, basándose en las propiedades farmacodinámicas, es improbable que rosuvastatin afecte esta habilidad. Cuando se manejan máquinas o automóviles, deberá tenerse en cuenta que pueden ocurrir mareos durante el tratamiento.

SOBREDOSIFICACION:

No existe tratamiento específico para el tratamiento de la sobredosificación. Frente a una sobredosis se deberá instituir tratamiento sintomático y medidas de soporte cuando se las requiera. La función hepática y los niveles de CPK deberán ser monitoreados. La hemodiálisis no ha demostrado incrementar de manera significativa la depuración del rosuvastatin.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777".

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor a 30°C.

PRESENTACIONES:

Artomey 5 mg, 10 mg, 20 mg. y 40 mg.: Envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

Mantener fuera del alcance de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 51.199
IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Capital Federal
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)



Fecha de última revisión:

GRANDOSO
O Jorge
Luis

Digitally signed by
GRANDOSO Jorge Luis
DN: serialNumber=CUIL
20182339483, c=AR,
cn=GRANDOSO Jorge Luis
Date: 2022.10.18 09:02:49
-03'00'

COLOMBO
Rosana
Beatriz

Digitally signed by COLOMBO
Rosana Beatriz
DN: serialNumber=CUIL
27184764712, c=AR,
cn=COLOMBO Rosana Beatriz
Date: 2022.10.18 09:02:08
-03'00'



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. ARTOMEY EX-2022-111345284- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.28 17:37:15 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.28 17:37:16 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ARTOMEY ROSUVASTATIN

Comprimidos recubiertos 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg.

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene: x 5 mg x 10 mg. x 20 mg. x 40 mg.

| | | | | |
|--|---------|----------|-----------|-----------|
| Rosuvastatin (como Rosuvastatin cálcico) | 5,00 mg | 10,00mg. | 20,00 mg. | 40,00 mg. |
| Excipientes | c.s. | c.s. | c.s. | c.s. |

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Rosuvastatin pertenece al grupo de medicamentos que reducen el colesterol llamados estatinas (inhibidores de HMG-CoA reductasa).

Rosuvastatin está indicado como terapia adjunta a una dieta para:

- reducir los niveles sanguíneos elevados de LDL-colesterol (colesterol "malo")
- aumentar los niveles sanguíneos de HDL (colesterol "bueno")
- disminuir los niveles sanguíneos elevados de Triglicéridos
- disminuir los depósitos de grasa (placas) en las paredes de los vasos sanguíneos.

Rosuvastatin está indicado en pacientes que no pueden reducir los niveles de colesterol con una dieta y ejercicio, solamente.

Rosuvastatin está indicado para reducir el riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular en individuos sin enfermedad cardíaca coronaria clínicamente evidente, pero con incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular basado en la edad (hombres de 50 años de edad o mayores y mujeres de 60 años de edad o mayores).



Rosuvastatin no ha sido estudiado en hiperlipidemias Fredrickson tipo I y V.
Rosuvastatin no ha sido estudiado en pacientes prepúberes menores de 10 años.

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR ROSUVASTATIN Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar Rosuvastatin?

No debe utilizar este medicamento si:

- es alérgico a Rosuvastatin cálcico o alguno de sus componentes,
- tiene problemas de hígado,
- está embarazada o piensa que podría estar embarazada, o está pensando en quedar embarazada. Rosuvastatin podría dañar su bebé. Si usted quedara embarazada, deje de tomar Rosuvastatin y llame al médico de inmediato.
- está amamantando. Rosuvastatin puede pasar a la leche materna y dañar su bebe.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Rosuvastatin?

Informe a su médico si usted:

- Tiene dolor muscular inexplicable o debilidad
- Tiene o tuvo problemas de hígado
- Tiene o tuvo problemas de riñón
- Toma más de 2 vasos de alcohol diarios
- Tiene problemas de tiroides
- Tiene 65 años de edad o mayor
- Es asiático o de ascendencia asiática
- Está embarazada o piensa que puede estar embarazada, o está planeando quedar embarazada
- Está amamantando

¿Puedo tomar Rosuvastatin con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Tomar Rosuvastatin con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

- Ciclosporina
- Inhibidores de la Proteasa Niacina
- Fibratos (tales como gemfibrozilo, Fenofibrato)
- Antiácidos
- Enzimas del grupo del Citocromo P450
- Anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva
- Ticagrelor, warfarina o clopidogrel (o cualquier otro medicamento para fluidificar la sangre)
- o cualquier otro medicamento utilizado para disminuir el colesterol (como ezetimiba)



- Eritromicina (un antibiótico)
- Regorafenib, darolutamida (usados para tratar el cáncer)
- cualquiera de los siguientes medicamentos utilizados para tratar las infecciones víricas, incluyendo infección por VIH o hepatitis C, solos o en combinación: ritonavir, lopinavir, atazanavir, sofosbuvir, voxilaprevir, ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir, velpatasvir, grazoprevir, elbasvir, glecaprevir, pibrentasvir.

Si necesita tomar ácido fusídico (un antibiótico) oral para tratar una infección bacteriana, debe dejar de tomar temporalmente este medicamento. Su médico le indicará cuándo es seguro volver a empezar con rosuvastatina. Tomar rosuvastatina con ácido fusídico puede provocar raramente debilidad, sensibilidad o dolor muscular (rabdomiólisis).

Si no está seguro pregunte a su médico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

¿CÓMO DEBO TOMAR ROSUVASTATIN?

Tome Rosuvastatin exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración.

Puede tomar este medicamento con o sin alimentos, en cualquier momento del día.

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de Rosuvastatin sin consultar primero a su médico.

Su médico puede realizarle análisis de sangre para controlar niveles de colesterol antes y durante su tratamiento con Rosuvastatin. Su dosis de Rosuvastatin puede ser modificada por su médico de ser necesario.

El médico puede indicarle una dieta para reducir el colesterol antes de darle Rosuvastatin. Continúe con esta dieta cuando tome Rosuvastatin.

Espere por lo menos 2 horas después de tomar Rosuvastatin para tomar un antiácido que contenga combinación de aluminio e hidróxido de magnesio.

¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

Si usted deja de tomar una dosis de Rosuvastatin, tómela tan pronto como lo recuerde.

Tenga en cuenta que no puede tomar 2 dosis de Rosuvastatin con un intervalo menor a 12 horas.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si toma más de la dosis recetada de Rosuvastatin, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777".

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER ROSUVASTATIN?

Los efectos adversos más severos incluyen:

Efectos músculo-esqueléticos: dolor muscular, sensibilidad y debilidad (miopatía).



Problemas musculares, incluyendo la descomposición muscular, puede ser serio en algunas personas y rara vez a insuficiencia renal que puede llevar a la muerte. Informe a su médico si:

- Usted experimenta dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad especialmente si van acompañados de malestar general o fiebre, mientras está tomando rosuvastatin.
- Usted tiene problemas musculares que no se van incluso después que el médico le haya advertido que deje de tomar rosuvastatin. Su médico puede solicitarle análisis adicionales para diagnosticar la causa de sus problemas musculares.

La posibilidad de contraer problemas musculares puede verse incrementada si:

- Está tomando otros medicamentos con rosuvastatin.
- Tiene 65 años de edad o mayores
- Tiene Problemas de tiroides (hipotiroidismo) inadecuadamente tratado
- Tiene problemas hepáticos
- Está tomando altas dosis de rosuvastatin.

Efectos Hepáticos: el médico debe realizarle análisis de sangre para controlar su hígado antes de comenzar a tomar rosuvastatin y si usted tuviera síntomas de problemas hepáticos mientras está tomando rosuvastatin. Llame a su médico si usted experimenta algunos de los siguientes síntomas hepáticos:

- Sentirse extremadamente cansado o débil.
- Pérdida del apetito.
- Dolor superior de panza.
- Orina oscura
- Coloración amarillenta de la piel o en lo blanco de sus ojos.

Reacciones alérgicas:

- Dificultad para respirar, con o sin hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta.
- Hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, que puede provocar dificultad para tragar.
- Picor intenso de la piel (con ronchas).
- Manchas en el tronco rojizas no elevadas, en forma de diana o circulares, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson).
- Erupción generalizada, temperatura corporal alta y ganglios linfáticos agrandados (síndrome DRESS o síndrome de hipersensibilidad a medicamentos).

Deje de tomar Rosuvastatina y consulte a su médico inmediatamente

si presenta dolores y calambres musculares injustificados que duran más de lo esperado.

Los síntomas musculares son más frecuentes en niños y adolescentes que en adultos. Como con otras estatinas, un número muy reducido de personas ha sufrido efectos musculares



desagradables que, muy raramente, han resultado en una lesión muscular potencialmente mortal llamada *rabdomiólisis*.

- si experimenta rotura muscular**
- si presenta un síndrome que cursa con sintomatología similar al lupus** (incluye rash, trastornos en las articulaciones y efectos sobre las células sanguíneas)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza
- Dolor de estómago
- Estreñimiento
- Náuseas
- Dolor muscular
- Debilidad
- Mareo
- Diabetes mellitus Es más frecuente que ocurra si tiene niveles altos de azúcar y grasas en sangre, padece sobrepeso o tiene la tensión alta. Su médico le monitorizará mientras toma este medicamento
- Un aumento de la cantidad de proteínas en orina – ésta suele volver a la normalidad por sí sola sin necesidad de interrumpir el tratamiento con Rosuvastatina (solamente con Artomey 40 mg).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Urticaria, picor y otras reacciones cutáneas.
- Un aumento de la cantidad de proteínas en orina – ésta suele volver a la normalidad por sí sola sin necesidad de interrumpir el tratamiento con los comprimidos de Rosuvastatina (efecto adverso poco frecuente con las dosis diarias de 5 mg, 10 mg y 20 mg de Rosuvastatina).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Reacción alérgica grave – los síntomas incluyen hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, dificultad para tragar y respirar, picor intenso de la piel (con ronchas). **Si piensa que está teniendo una reacción alérgica, deje de tomar Rosuvastatina y busque atención médica inmediatamente.**
- Lesión muscular en adultos – como precaución, **deje de tomar Rosuvastatina y consulte a su médico inmediatamente si tiene dolores o calambres** musculares injustificados que duran más de lo esperado.
- Dolor intenso de estómago (posible signo de inflamación del páncreas).
- Aumento de las enzimas hepáticas (transaminasas) en sangre.
- Sangrados o aparición de cardenales con más facilidad de lo normal debido a un bajo nivel de plaquetas en sangre
- Síndrome que cursa con sintomatología similar al lupus (incluyendo urticaria, trastornos en las articulaciones y efectos en las células sanguíneas)

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)



- Ictericia (color amarillento de la piel y los ojos).
- Hepatitis (hígado inflamado).
- Trazas de sangre en la orina.
- Lesión de los nervios de las piernas y brazos (con adormecimiento o entumecimiento).
- Dolor en las articulaciones.
- Pérdida de memoria.
- Aumento de la mama en hombres (ginecomastia)

Efectos adversos de frecuencia no conocida que pueden incluir:

- Diarrea (heces sueltas).
- Tos
- Acortamiento de la respiración
- Edema (hinchazón)
- Alteraciones del sueño incluyendo insomnio y pesadillas
- Dificultades sexuales
- Depresión
- Problemas respiratorios incluyendo tos persistente y/o falta de respiración o fiebre.
- Lesiones en los tendones
- Debilidad muscular constante

Comunicación de efectos adversos

Si experimentás cualquier posible efecto adverso, ya sea que aparezca o no en el prospecto, consultá a tu médico.

Te alentamos a comunicar las reacciones adversas al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También, podés comunicarte con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

¿CÓMO DEBO CONSERVAR ROSUVASTATIN?

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

RECORDATORIO

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

PRESENTACION

Artomey 5 mg, 10 mg, 20 mg. y 40 mg.: Envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 60, 500 y



1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.199
IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.
As.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. ARTOMEY EX-2022-111345284- -APN-
DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.28 17:37:30 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.28 17:37:31 -03:00