



"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 N° 10930

BUENOS AIRES, 04 OCT. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011327-16-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada RABLOC / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSUVASTATINA CALCICA (equivalente a 5 mg de rosuvastatina base) 5,20 mg - ROSUVASTATINA CALCICA (equivalente a 10 mg de rosuvastatina base) 10,40 mg - ROSUVASTATINA CALCICA (equivalente a 20 mg de rosuvastatina base) 20,80 mg - ROSUVASTATINA CALCICA (equivalente a 40 mg de rosuvastatina base) 41,60 mg; aprobada por Certificado N° 55.311.

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.

FSV



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

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N°

10930

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 Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 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 N° 1490/92 y Decreto N° 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 prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada RABLOC / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSUVASTATINA CALCICA (equivalente a 5 mg de rosuvastatina base) 5,20 mg - ROSUVASTATINA CALCICA (equivalente a 10 mg de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N°

10930

rosuvastatina base) 10,40 mg - ROSUVASTATINA CALCICA (equivalente a 20 mg de rosuvastatina base) 20,80 mg - ROSUVASTATINA CALCICA (equivalente a 40 mg de rosuvastatina base) 41,60 mg; aprobada por Certificado N° 55.311 y Disposición N° 6453/09, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., cuyos textos constan de fojas 52 a 99.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6453/09 los prospectos autorizados por las fojas 52 a 67, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - 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 N° 55.311 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la

ESN



"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 N° 10930

Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011327-16-2

DISPOSICIÓN N°

Jfs

10930

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

ESV



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**10930** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.311 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RABLOC / ROSUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSUVASTATINA CALCICA (equivalente a 5 mg de rosuvastatina base) 5,20 mg - ROSUVASTATINA CALCICA (equivalente a 10 mg de rosuvastatina base) 10,40 mg - ROSUVASTATINA CALCICA (equivalente a 20 mg de rosuvastatina base) 20,80 mg - ROSUVASTATINA CALCICA (equivalente a 40 mg de rosuvastatina base) 41,60 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6453/09.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-017801-09-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 5512/13.	Prospectos de fs. 52 a 99, corresponde desglosar de fs. 52 a 67.-

ESV
[Handwritten signature and mark]



"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.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.311 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **04 OCT. 2016**

Expediente Nº 1-0047-0000-011327-16-2

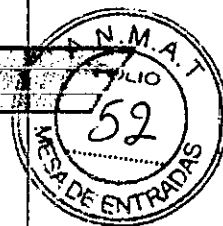
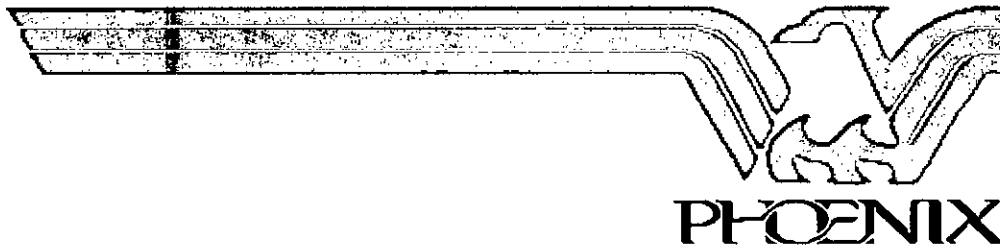
DISPOSICIÓN Nº

10930

Jfs

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

ESV



PROYECTO DE PROSPÉCTO

10930
04 OCT. 2016

RABLOC
ROSUVASTATINA
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Fórmula

Cada comprimido recubierto de 5 mg, contiene:

Cada comprimido recubierto de Rabloc 5 mg, contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 5 mg de rosuvastatina base) 5,20 mg

Excipientes: lactosa 44,88 mg, cellactose 80 19,88 mg, crospovidona 3,75 mg, dióxido de silicio coloidal 0,35 mg, estearato de magnesio 0,94 mg, opadry 2 85f28751 white 2,24 mg, óxido de hierro rojo 0,012 mg.

Cada comprimido recubierto de 10 mg, contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 10 mg de rosuvastatina base) 10,40 mg.

Excipientes: lactosa 89,76 mg; Cellactose 80 39,76 mg; crospovidona 7,50 mg; estearato de magnesio 1,88 mg; dióxido de silicio coloidal 0,70 mg; Opadry 2 85F28751 White 4,475 mg; óxido de hierro rojo 0,025 mg.

Cada comprimido recubierto de 20 mg, contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 20 mg de rosuvastatina base) 20,80 mg.

Excipientes: lactosa 179,52 mg; Cellactose 80 79,52 mg; crospovidona 15,0 mg; dióxido de silicio coloidal 1,40 mg; estearato de magnesio 3,76 mg; Opadry 2 85F28751 White 8,95 mg; óxido de hierro rojo 0,05 mg.

Cada comprimido recubierto de 40 mg, contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 40 mg de rosuvastatina base) 41,60 mg.

Excipientes: lactosa 87,24 mg; celulosa microcristalina pH 102 150,0 mg; crospovidona 15,00 mg; dióxido de silicio coloidal 2,40 mg; estearato de magnesio 3,76 mg; Opadry 2 85F28751 White 8,95 mg; óxido de hierro rojo 0,05 mg.


Acción terapéutica

Hipolipemiente inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

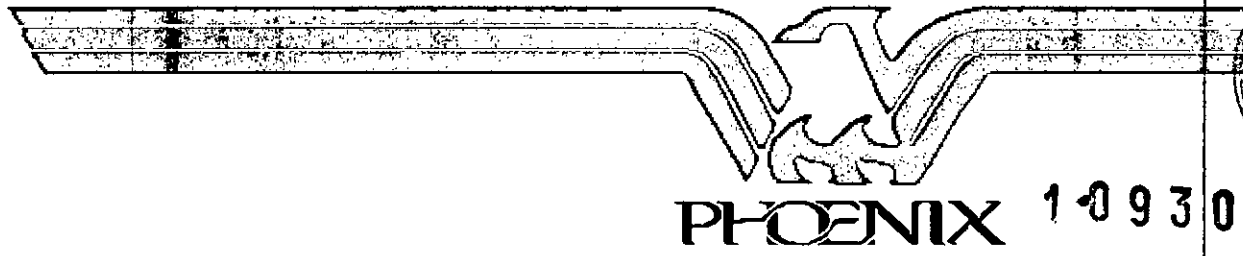
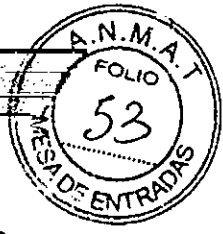
Código ATC: C10A A07.

Indicaciones

- Adultos, adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores con hipercolesterolemia primaria (tipo Ila incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb), como tratamiento complementario a la dieta cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo: ejercicio, pérdida de peso) es inadecuada.
- Hipercolesterolemia familiar homocigótica, en combinación con la dieta y otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si los tratamientos mencionados previamente no fueron apropiados.


Fam. Victoria Martínez
Directora Técnica / M.D. 19259
Apoecruda
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

ESV



- Prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes que se estima que tienen un alto riesgo de presentar un primer episodio cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.
- Hipertrigliceridemia, como terapia adyuvante a la dieta de pacientes adultos con la enfermedad.
- Disbetalipoproteinemia (Hiperlipoproteinemia tipo III), como adyuvante a la dieta en el tratamiento de pacientes con hiperlipoproteinemia tipo III.
- Retraso de la progresión de la aterosclerosis, como tratamiento adyuvante de la dieta para retardar la progresión de la aterosclerosis en pacientes adultos como parte de una estrategia terapéutica a fin de disminuir el colesterol total y el colesterol LDL hasta los niveles deseados.

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

Mecanismo de acción

La rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El sitio principal de acción de la rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la disminución de los niveles de colesterol.

La rosuvastatina aumenta el número de receptores hepáticos para LDL en la superficie celular, aumentando la absorción y el catabolismo de LDL e inhibiendo la síntesis hepática de VLDL. De este modo, se reduce el número total de partículas de VLDL y LDL.

Efectos farmacodinámicos

La rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C-noHDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA1. La rosuvastatina también disminuye los cocientes de CLDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

El efecto terapéutico se obtiene dentro de la primer semana luego del inicio del tratamiento y el 90% de la respuesta máxima se alcanza a las 2 semanas. La respuesta máxima se alcanza generalmente a las 4 semanas de iniciado el tratamiento y se mantiene a partir de ese momento.

Farmacocinética

Absorción: las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 20%. Ni los alimentos ni el horario de administración de la rosuvastatina modifican su área bajo la curva (AUC).

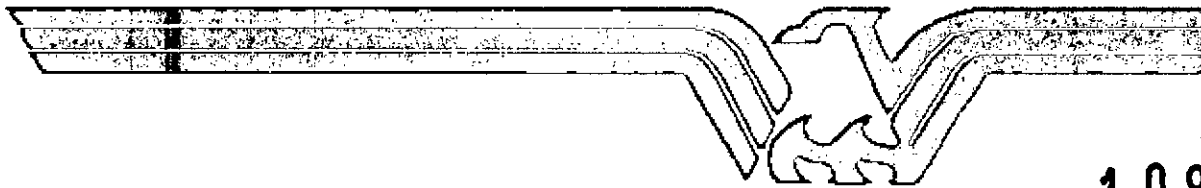
Distribución: la rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y del clearance del C-LDL. El volumen de distribución de la rosuvastatina es de aproximadamente 134 l. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina. Esta unión es reversible e independiente de las concentraciones plasmáticas.

Metabolismo: la rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios *in vitro* del metabolismo realizados en hepatocitos humanos indican que la rosuvastatina no es un buen sustrato en el metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3A4 y 2D6. Los principales metabolitos identificados son el N-desmetilado y el lactónico. El metabolito N-desmetilado es aproximadamente un 50% menos activo que la rosuvastatina, mientras que el lactónico se considera clínicamente inactivo. Rosuvastatina produce más de un 90% de la actividad de inhibición de HMG-CoA reductasa circulante.

Eliminación: aproximadamente un 90% de la rosuvastatina se excreta en forma inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina. Aproximadamente

Firma: Victoria Martínez
Directora Técnica / M.P. 19259
Andrés
laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

ESV



PHOENIX

10930

el 5% se excreta inalterado en la orina. La vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La vida media de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del clearance plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%). Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de la rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la rosuvastatina.

Linealidad: la exposición sistémica a la rosuvastatina aumenta de forma proporcional a la dosis. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

Poblaciones especiales

Edad y sexo: la edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos. La farmacocinética de la rosuvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica fue similar a aquella en adultos voluntarios.


Población pediátrica: los parámetros farmacocinéticos en pacientes pediátricos entre 10 y 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica no han sido completamente caracterizados. Un pequeño estudio farmacocinético con rosuvastatina (en comprimidos) en 18 pacientes pediátricos, demostró que la exposición en pacientes pediátricos parece comparable a la exposición en pacientes adultos. Además, los resultados indican que no se espera una gran desviación de la proporcionalidad de la dosis.

Raza: los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC y en la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, filipinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásico. Los pacientes indoasiáticos presentan un aumento de 1,3 veces en el AUC media y la $C_{m\acute{a}x}$. No se observó ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de pacientes de raza blanca y de raza negra.

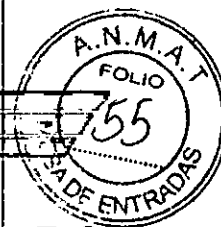
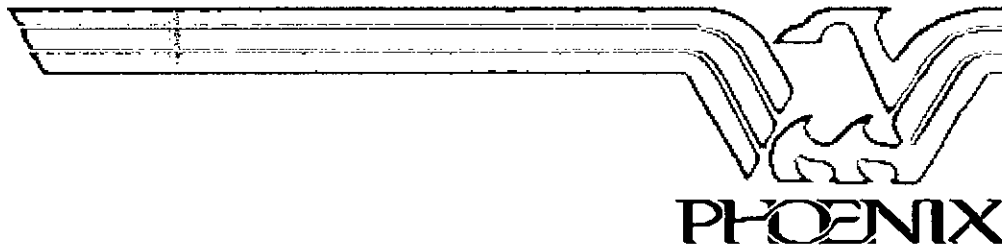
Insuficiencia renal: en un estudio en sujetos con distintos grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal leve a moderada no afectó las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina ni de su metabolito N-desmetilado. Los pacientes con insuficiencia renal grave ($Clcr < 30$ ml/min) presentaron un incremento tres veces mayor de las concentraciones plasmáticas y un incremento nueve veces mayor de la concentración del metabolito N-desmetilado en comparación con voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en el estado estacionario en pacientes sometidos a hemodiálisis fueron aproximadamente un 50% más elevadas en comparación con voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: en un estudio en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática, no se evidenció aumento de la exposición a la rosuvastatina en pacientes con puntuación Child-Pugh de 7 ó menos. Sin embargo, se observó en algunos pacientes con puntuaciones Child-Pugh de 8 y 9 un aumento de la exposición sistémica de casi dos veces la de los pacientes con valores más bajos de Child-Pugh. No existe experiencia con pacientes con puntuaciones Child-Pugh superiores a 9.

Polimorfismos genéticos: La disposición de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo la rosuvastatina, involucra a las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) o ABCG2 (BCRP) existe un mayor riesgo de exposición a la rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA están asociados con una mayor exposición (AUC) a la rosuvastatina en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Este genotipo específico no está establecido en la práctica clínica, pero se recomienda el uso de una dosis diaria menor de rosuvastatina en pacientes que presentan estos tipos de polimorfismos.


F.ªm. Victoria Martínez
Directora Técnica / M.º 19259
Acreditada
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

ESN



10930

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico. No se evaluaron pruebas específicas para los efectos en hERG. Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica se detallan a continuación: en estudios de toxicidad de dosis repetidas los cambios histopatológicos del hígado, que es probable que se deban a la acción farmacológica de la rosuvastatina, se observaron en ratones, ratas y, en menor medida, con efectos en la vesícula biliar en perros pero no en monos. Además, se observó toxicidad testicular en monos y perros con dosis más altas. La toxicidad para la reproducción se hizo evidente en las ratas con reducciones en el tamaño, peso de las camadas y supervivencia de las crías a dosis tóxicas para la madre, en donde la exposición sistémica fue varias veces por encima del nivel de exposición terapéutica.

Posología y modo de administración

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe someterse a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol, la cual deberá continuarse durante el tratamiento. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente, empleando las guías de tratamiento actuales. El rango de dosis de rosuvastatina es de 5 a 40 mg, en una única administración diaria por vía oral, en cualquier momento del día en forma independiente a las comidas.

Adultos

Tratamiento de hipercolesterolemia

La dosis inicial recomendada es 5 ó 10 mg vía oral, una vez al día tanto en pacientes que no hayan recibido estatinas como en pacientes que hayan sido tratados previamente con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa. En la elección de la dosis de inicio deberá tenerse en cuenta el nivel de colesterol del paciente y el posible riesgo cardiovascular, así como el riesgo potencial de reacciones adversas. Si fuera necesario, tras 4 semanas de tratamiento puede aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel de dosis. Debido al aumento en la tasa de reporte de reacciones adversas con la dosis de 40 mg en comparación con las dosis menores, solamente se considerará un ajuste final a la dosis máxima de 40 mg en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular (especialmente pacientes con hipercolesterolemia familiar) que no alcancen sus objetivos de tratamiento con 20 mg, y en los que se llevará a cabo un seguimiento rutinario. Se recomienda la supervisión de un especialista al iniciar la dosis de 40 mg.

Prevención de eventos cardiovasculares

En los estudios de reducción de eventos cardiovasculares, la dosis administrada fue de 20 mg por día.

Hiperlipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, disbetalipoproteinemia (hiperlipoproteinemia tipo III) y disminución de la progresión de la aterosclerosis

La dosis recomendada de inicio es de 10 mg/d. En pacientes con hiperlipidemia marcada (LDL mayor de 190 mg/dl) y con objetivos lipídicos agresivos, se debe considerar una dosis de inicio de 20 mg.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Se recomienda una dosis de inicio de 20 mg una vez al día. La respuesta al tratamiento debe estimarse según los niveles de LDL preaféresis.

Farm. Victoria Martínez
Directora Técnica / M/ 19259
Apoderada
Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.

ESV



Uso en pediatría

El uso en pediatría debe ser conducido únicamente por especialistas.

Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad (niños en estadio de Tanner II y superior, y niñas con al menos un año posterior a la menarca)

En niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, la dosis inicial habitual es de 5 mg por día.

En rango de dosis habitual es de 5 a 20 mg por día.

El ajuste de la dosis se debe realizar de acuerdo a la tolerancia y la respuesta individual de los pacientes pediátricos.

Antes de iniciar el tratamiento, niños y adolescentes deben someterse a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol, la cual deberá continuarse durante el tratamiento.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de dosis superiores a 20 mg en esta población.

La dosis de 40 mg no es adecuada para su administración en pacientes pediátricos.

Niños menores de 10 años

No se recomienda la administración de rosuvastatina en niños menores de 10 años.

La experiencia en niños menores de 10 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica es limitada a un pequeño número de niños (entre 8 y 10 años de edad).

Uso en ancianos

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina < 60 ml/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave la administración de rosuvastatina está contraindicada a cualquier dosis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No hubo aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con puntuaciones de 7 ó menos en la escala de Child-Pugh. Sin embargo, sí se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes con puntuación de 8 y 9 en la escala de Child-Pugh. En estos pacientes debe considerarse realizar una evaluación de la función renal. No existe experiencia en sujetos con valores de Child-Pugh superiores a 9. RABLOC está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Raza

Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático; en este grupo la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en estos pacientes.

Polimorfismos genéticos

Se conoce que determinados tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden causar una mayor exposición a la rosuvastatina. En los pacientes que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda el uso de una dosis diaria menor de rosuvastatina.

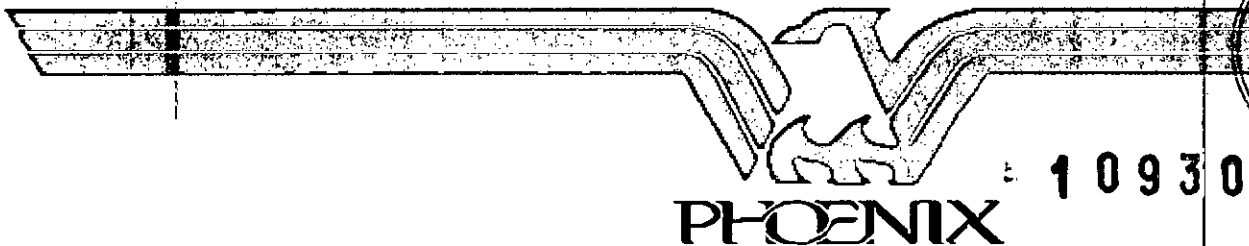
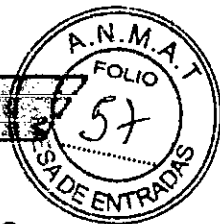
Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La

Farm. Victoria Martínez
Directora Técnica Lic. 19259
ApoDERADA

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F. Página 5 de 16

ESN



dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes.

Tratamiento concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rhabdomiólisis) incrementa cuando la rosuvastatina se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de la rosuvastatina. Esto ocurre debido a las interacciones con dichas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir). Siempre que sea posible, debe considerarse un tratamiento alternativo, y, si es necesario, discontinuar temporalmente el tratamiento con rosuvastatina. Cuando sea esencial la administración concomitante de estos medicamentos con rosuvastatina, se debe monitorear de forma minuciosa el tratamiento concomitante y los ajustes de dosis de rosuvastatina.

Contraindicaciones

RABLOC está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad a la rosuvastatina o a alguno de los excipientes.
- en pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes e injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min).
- en pacientes con miopatía.
- en pacientes en tratamiento concomitante con ciclosporina.
- durante el embarazo y lactancia, y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con factores que predispongan a la miopatía/rhabdomiólisis. Dichos factores incluyen:

- insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina < 60 ml/min),
- hipotiroidismo,
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias,
- historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato,
- alcoholismo,
- situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos,
- pacientes de origen asiático,
- uso concomitante de fibratos.

Advertencias y precauciones

Efectos renales

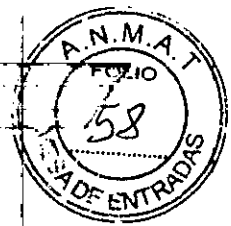
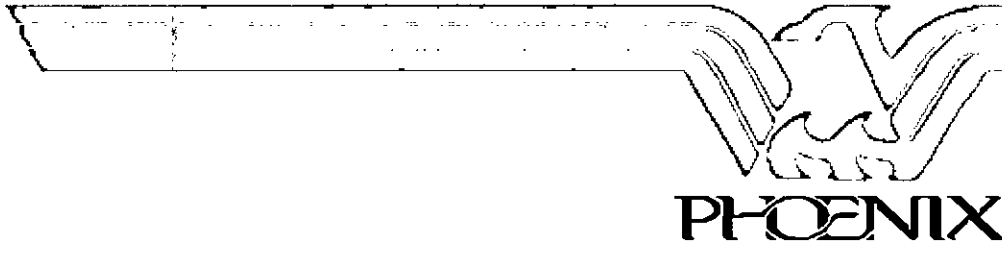
Se observó proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que en la mayoría de los casos fue transitoria o intermitente. No se demostró que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva. La tasa de reporte de eventos renales serios durante la poscomercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg.

Se observó hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina y conforme los datos de ensayos clínicos se demuestra que la incidencia es baja.

Farm. Victoria Martínez
Directora Técnica / M.F. 15201
Apt. 404
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

ESV



1 0 9 3 0

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con rosuvastatina con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg, se registraron efectos sobre el músculo esquelético, por ejemplo mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, raramente, rabdomiólisis. Se registraron casos muy raros de rabdomiólisis con la administración de ezetimibe en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica y se debe tener cuidado con la administración concomitante. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de rabdomiólisis asociada a rosuvastatina es mayor con la dosis de 40 mg.

Medición de la creatinina cinasa

No se deben medir los niveles de creatinina cinasa (CK, por sus siglas en inglés) luego de realizar ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5 x LSN) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK > 5 x LSN, no se deberá iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la rosuvastatina debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a miopatía/rabdomiólisis, tales como:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- edad mayor a 70 años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos
- uso concomitante de fibratos

En dichos pacientes se debe considerar el riesgo del tratamiento en relación al posible beneficio y se recomienda realizar un monitoreo clínico. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (> 5xLSN) no se deberá iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

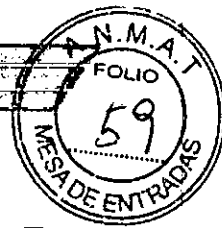
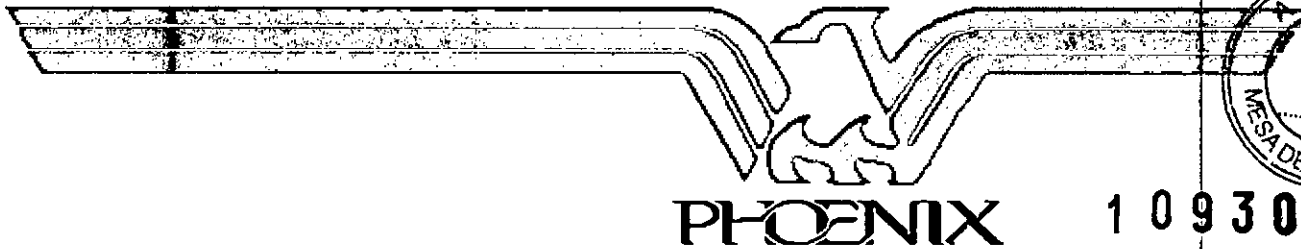
Los pacientes deben comunicar inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres inexplicables, en particular si están asociados a malestar o fiebre. En estos pacientes deben medirse los niveles de CK. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados (> 5xLSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son ≤ 5xLSN), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el restablecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrotizante inmunomediada durante o después del tratamiento con estatinas. La miopatía necrotizante inmunomediada se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y elevación de CK, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas. Puede ser necesario realizar pruebas adicionales neuromusculares y serológicas. Puede ser necesario el tratamiento con agentes inmunosupresores.

En estudios clínicos, en los que un pequeño número de pacientes recibieron rosuvastatina y tratamiento concomitante, no se evidenció un aumento de los efectos musculoesqueléticos. Sin embargo, se ha

Farm. Victoria Martínez
Directora Técnica / 10259
Apoderada
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

ESV



observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibríco incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por la administración concomitante de rosuvastatina con fibratos o niacina se debe equilibrar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con la administración concomitante de un fibrato.

No se recomienda la administración concomitante de rosuvastatina y ácido fusídico. Se han reportado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que estaban recibiendo este tratamiento.

No debe emplearse rosuvastatina en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ejemplo: sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endócrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas).

Efectos hepáticos

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

Se recomienda realizar pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el mismo. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis. En la poscomercialización, la frecuencia de eventos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) es mayor con la dosis de 40 mg.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina.

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se observó un incremento dosis dependiente en las transaminasas en un menor número de pacientes bajo tratamiento con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron moderados, asintomáticos y transitorios.

Raza

Los estudios farmacocinéticos demuestran un incremento en la exposición en sujetos asiáticos en comparación con los caucásicos.

Inhibidores de la proteasa

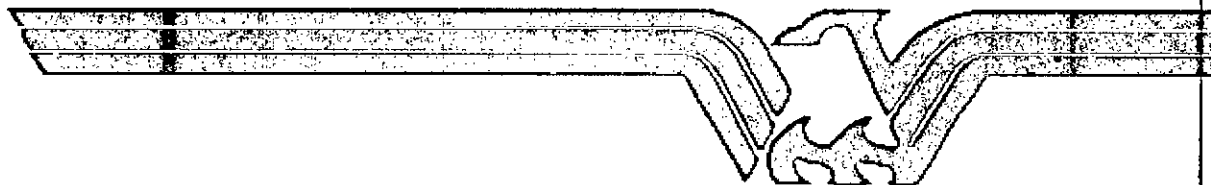
Se ha observado una mayor exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes tratados con rosuvastatina junto con varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe considerar tanto el beneficio de la reducción de lípidos con el uso de rosuvastatina en pacientes con VIH tratados con inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de un incremento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al inicio del tratamiento, y con un aumento de la dosis en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a menos que se ajuste la dosis de rosuvastatina.

Enfermedad pulmonar intersticial

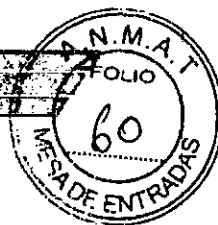
Se reportaron casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos prolongados. Las características que se presentan pueden incluir disnea,

Farm. Victoria Martínez
Directora Técnica / N.º 19259
Aprobada
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

ESV



PHOENIX



tos no productiva y deterioro del estado general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). La terapia con estatinas se debe discontinuar si se sospecha que un paciente ha desarrollado una enfermedad pulmonar intersticial.

10930

Diabetes mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, aumentan la glucosa sanguínea y en algunos pacientes aumentan el riesgo de una diabetes futura y pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual es apropiado controlar el desarrollo de la diabetes. Este riesgo, sin embargo, se ve compensado con la reducción del riesgo vascular con estatinas y por lo tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deben ser monitoreados clínica y bioquímicamente.

En el estudio JUPITER, la frecuencia total informada de diabetes mellitus fue de 2,8% con rosuvastatina y 2,3% con placebo, principalmente en pacientes con glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l.

Población pediátrica

La evaluación del crecimiento lineal (estatura), peso, índice de masa corporal (IMC) y la maduración de las características sexuales secundarias según la clasificación de Tanner en pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad en tratamiento con rosuvastatina se limita a un periodo de dos años.

Luego de 52 semanas del tratamiento en estudio, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, índice de masa corporal o la maduración sexual.

En un ensayo clínico en niños y adolescentes que recibieron rosuvastatina durante 52 semanas, se observó con mayor frecuencia elevaciones de CK > 10xLSN y síntomas musculares después del ejercicio o al aumentar la actividad física, en comparación con las observaciones en los ensayos clínicos en adultos.

Lactosa

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp-lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

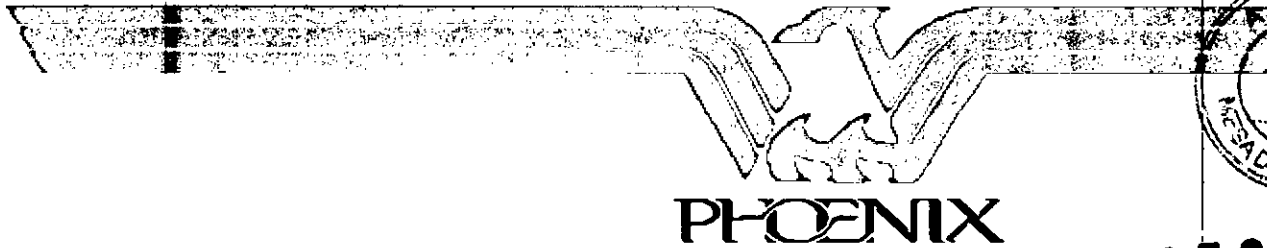
No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de rosuvastatina sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, de acuerdo a sus propiedades farmacodinámicas, no es probable que la rosuvastatina afecte esta capacidad. Cuando se conduzcan vehículos o se operen maquinarias, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

Interacciones medicamentosas

Inhibidores de proteínas transportadoras: la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía. (Ver Tabla 1)

Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, en promedio, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos. La rosuvastatina está contraindicada en pacientes que reciban tratamiento concomitante con ciclosporina. La administración concomitante de rosuvastatina y ciclosporina no afectó los niveles plasmáticos de la ciclosporina.

Farm. Victoria Martínez
Directora Técnica / MP 19259
Acreditada
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



10930

Antagonistas de la vitamina K: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la titulación de la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (por ejemplo warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la rosuvastatina.

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con la administración concomitante con fibratos. Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

Ezetimibe: el uso concomitante de rosuvastatina 10 mg con 10 mg de ezetimibe resultó en un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos. Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre la rosuvastatina y ezetimibe.

Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, la administración concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 210 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (4300 mg de lopinavir/ 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente dos y cinco veces respectivamente en el $AUC_{(0-24)}$ y la $C_{m\acute{a}x}$ en el estado estacionario. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de rosuvastatina en pacientes con VIH tratados con inhibidores de la proteasa.

Antiácidos: la administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, resultó en una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de aproximadamente un 50%. Este efecto no se observó cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

Eritromicina: la administración concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del $AUC_{(0-t)}$ y una disminución del 30% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada.

Farm. Victoria Martínez
Directora Técnica / M. 19253
Apodrec.
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

ESN



10930

Digoxina: de acuerdo a los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones clínicas relevantes con la digoxina.

Enzimas del citocromo P450: los resultados de estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. No se observaron interacciones clínicamente relevantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4). La administración concomitante de itraconazol (un inhibidor de la CYP3A4) y rosuvastatina originó un incremento del 28% del AUC de la rosuvastatina. Este pequeño aumento no se considera clínicamente significativo. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450.

Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. En la experiencia poscomercialización con rosuvastatina y ácido fusídico administrados conjuntamente, como con otras estatinas, se han notificado eventos relacionados con los músculos, incluyendo rabdmiolisis. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina y ácido fusídico. Si es posible, se recomienda la suspensión temporal del tratamiento con rosuvastatina. Si es inevitable, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados.

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también Tabla 1):

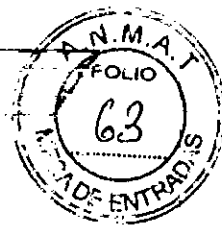
Cuando sea necesario coadministrar rosuvastatina con otros productos medicinales conocidos por incrementar la exposición a la rosuvastatina, se deben ajustar las dosis de rosuvastatina. Iniciar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el incremento esperado en la exposición (AUC) es aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de rosuvastatina se debe ajustar de tal modo que la exposición esperada a la rosuvastatina no tenga probabilidad de exceder la de una dosis de 40 mg diarios de rosuvastatina ingerida sin medicamentos con interacción entre sí, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozil (incremento de 1.9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina con la combinación ritonavir/atazanavir (incremento de 3.1 veces).

Tabla 1: Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; con objeto de disminuir la magnitud) en los ensayos clínicos publicados

Posología del medicamento con el cual interacciona	Posología de rosuvastatina	Variación del AUC* de rosuvastatina	de
Ciclosporina 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	7.1 veces ↑	
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	3.1 veces ↑	
Simeprevir 150 mg 1 vez al día, 7 días	10 mg, dosis única	2.8 veces ↑	
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2	20 mg 1 vez al día, 7 días	2.1 veces ↑	

Farm. Victoria Martínez
 Directora Técnica / M^o 19259
 Apoderada
 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

ESV



PHOENIX

10930

veces al día, 17 días			
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	2 veces ↑	
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	1.9 veces ↑	
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	1.6 veces ↑	
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	1.5 veces ↑	
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	1.4 veces ↑	
Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	1.4 veces ↑	
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	**1.4 veces ↑	
Ezetimibe 10 mg 1 vez al día, 14 días	10 mg, 1 vez al día, 14 días	**1.2 veces ↑	
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 8 días	10 mg, dosis única	↔	
Aleglitazar 0.3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	↔	
Silimarina 140 mg 3 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↔	
Fenofibrato 67 mg 3 veces al día, 7 días	10 mg, 7 días	↔	
Rifampicina 450 mg 1 vez al día, 7 días	20 mg, dosis única	↔	
Ketoconazol 200 mg 2 vez al día, 7 días	80 mg, dosis única	↔	
Fluconazol 200 mg 1 vez al día, 11 días	80 mg, dosis única	↔	
Eritrimicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	20 % ↓	


Farm. Victoria Martinez
Directora Técnica / N° 19239
Apod. ...
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

ESU



Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	47 % ↓	
---	--------------------	--------	--

* Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia.

El aumento se indica como "↑", sin cambios como "↔", disminución como "↓".

**Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa

Población pediátrica: solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica.

Embarazo

La rosuvastatina está contraindicada en el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas.

Dado que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición sobre la HMG-CoA reductasa supera los beneficios del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva. Si una paciente queda embarazada durante la administración de este medicamento, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Lactancia

La rosuvastatina está contraindicada en la lactancia. La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana.

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 se retiraron del estudio debido a las reacciones adversas.

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia en: frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1.000, <1/100); raros (>1/10.000, <1/1.000); muy raros (<1/10.000); frecuencia desconocida (no se puede establecer en función de los datos disponibles).

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

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Raros: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune

Raros: reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos del sistema endócrino

Frecuentes: diabetes mellitus¹

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia desconocida: depresión

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, mareos.

Frecuencia desconocida: neuropatía periférica, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas).

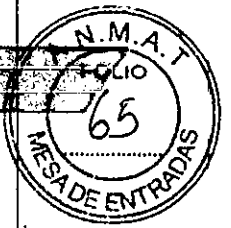
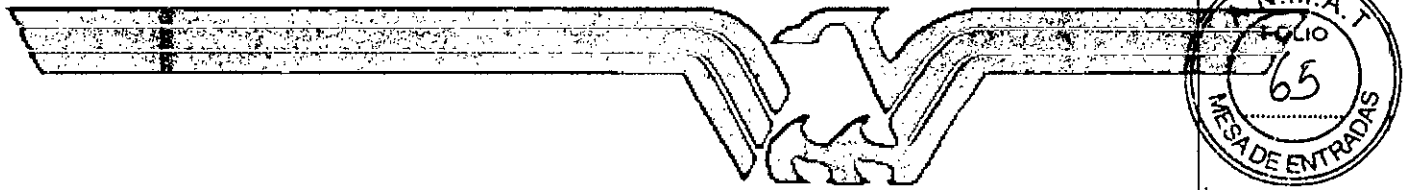
Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento, náuseas, dolor abdominal.

Raros: pancreatitis.

Farm. Victoria Martínez
 Directora Técnica IIA-19259
 Apoderada
 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

ENV



PHOENIX : 10930

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: prurito, rash y urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: mialgia.

Raros: miopatía (incluyendo miositis) y rabdomiólisis.

Frecuencia desconocida: alteraciones de los tendones, a veces agravadas por rotura. Miopatía necrotizante inmunomediada.

La tasa de reporte de rabdomiólisis es mayor con la dosis de 40 mg.

Trastornos generales

Frecuentes: astenia.

¹ La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucosa en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión).

Efectos renales: se observó 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. Según datos de ensayos clínicos y de poscomercialización, no se identificó una relación causal entre la proteinuria y la enfermedad renal aguda o progresiva.

Se observó hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina y conforme los datos de ensayos clínicos se demuestra que la incidencia es baja.

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

Se observó un incremento dosis dependiente de los niveles de CPK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CPK son elevados ($> 5 \times$ LSN), se deberá interrumpir el tratamiento.

Efectos hepáticos: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se observó 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.

Experiencia poscomercialización

Adicionalmente a las anteriores mencionadas, durante la comercialización de rosuvastatina se reportaron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos gastrointestinales: frecuencia desconocida: diarrea.

Trastornos hepatobiliares: muy raros: ictericia, hepatitis; raros: aumento de las transaminasas hepáticas.

Trastornos musculoesqueléticos: muy raros: artralgia; frecuencia desconocida: miopatía necrotizante autoinmune.

Trastornos del sistema nervioso: muy raros: polineuropatía, pérdida de memoria.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: frecuencia desconocida: tos, disnea.

Trastornos renales: muy raros: hematuria.

Trastornos del sistema reproductivo y las mamas: muy raros: ginecomastia.

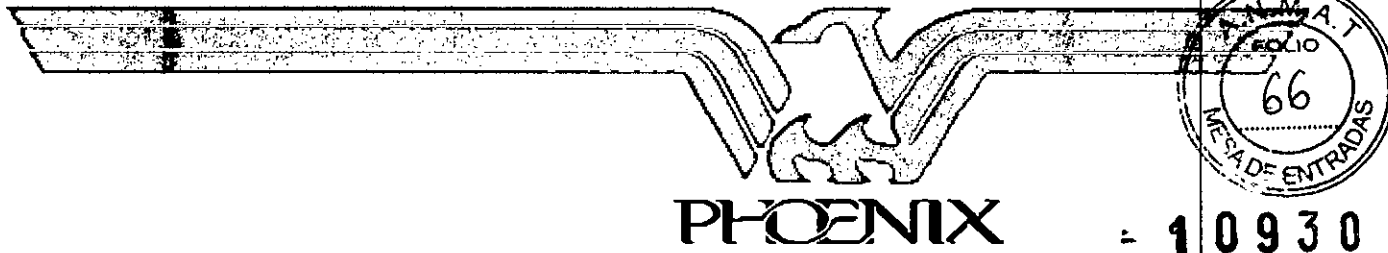
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: frecuencia desconocida: síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos generales y del sitio de administración: frecuencia desconocida: edema.

Se han reportado las siguientes reacciones adversas con algunas estatinas:

Farm. Victoria María
Directora Técnica / I.P.
Apoderada
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.

ESV



Trastornos psiquiátricos: disfunción sexual.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: frecuencia desconocida: enfermedad pulmonar intersticial (en particular en tratamientos prolongados).

La frecuencia de reportes 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 en niños y adolescentes que recibieron rosuvastatina durante 52 semanas, se observó con mayor frecuencia elevaciones de CK > 10xLSN y síntomas musculares después del ejercicio o al aumentar la actividad física, en comparación con las observaciones en los ensayos clínicos en adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con el de adultos.

Sobredosificación

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintómicamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben monitorearse la función hepática y los niveles de CK. Es poco probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras la 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 al siguiente link:

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

Presentación

Envases conteniendo 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar en el envase original, en lugar fresco y seco, protegido de la luz. No exponer a temperaturas mayores de 25 °C.

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

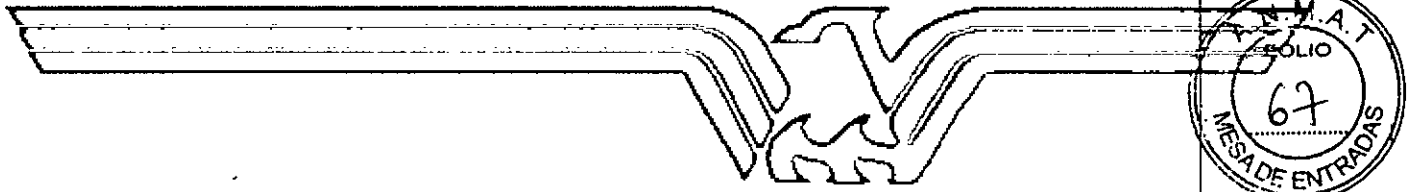
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 55.311.

Directora Técnica: Victoria C. Martínez - Farmacéutica.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F. Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809, (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.

e-mail: info@phoenix.com.ar

Farm. Victoria C. Martínez
Directora Técnica
Aprobado
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.




PHOENIX

10930

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

NCDS v04

Fecha de última revisión:- Disp. N°


Farm. Victoria Martinez
Directora Técnica / M^o 19269
ApoDERada
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

ESV