

APRENTICE ROSUVASTATINA

Comprimidos recubiertos

VENTA bajo receta
Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA: Cada comprimido recubierto de **APRENTICE** 20 mg contiene: Rosuvastatina 20 mg (como Rosuvastatina cálcica). Excipientes: Cellactose 80 167,2 mg; Croscarmelosa sódica 8,0 mg; Aerosil 200 2,0 mg; Estearato de magnesio 2,0 mg; Aqua Polish P WHITE 010.40 5,976 mg; Óxido de hierro rojo 0,024 mg. Cada comprimido recubierto de **APRENTICE** 40 mg contiene: Rosuvastatina 40 mg (como Rosuvastatina cálcica). Excipientes: Cellactose 80 334,4 mg; Croscarmelosa sódica 16,0 mg; Aerosil 200 4,0 mg; Estearato de magnesio 4,0 mg; Aqua Polish P WHITE 010.40 11,952 mg; Óxido de hierro rojo 0,048 mg. **ACCIÓN TERAPEUTICA** Inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Código ATC: C10A A07 **INDICACIONES:** **Hiperlipidemia y dislipidemia mixta:** **APRENTICE** está indicado como terapia adyuvante a la dieta para reducir el C-total, LDL-C, ApoB, no HDL-C y triglicéridos elevados y para incrementar el HDL-C en pacientes adultos con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta. Los agentes de alteración de los lípidos deben utilizarse en combinación con una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol cuando la respuesta a la dieta y las intervenciones no farmacológicas ha sido inadecuada. Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica (HeFH). **APRENTICE** está indicado como complemento de la dieta para reducir el Catotal, LDL-C y los niveles de ApoB en adolescentes de sexo masculino y femenino, que se encuentren por lo menos 1 año después de la menarca. **Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica (HeFG),** si después de un ensayo adecuado con dieta, los siguientes resultados están presentes: LDL-C mayor 190 mg / dl o mayor 160 mg / dl y hay antecedentes familiares positivos de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura o dos o más factores de riesgo de ECV. **Hipertrigliceridemia:** **APRENTICE** está indicado como terapia adyuvante a la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con hipertrigliceridemia. **Disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III):** **APRENTICE** está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III). **Hipercolesterolemia familiar homocigótica:** **APRENTICE** está indicado como terapia adyuvante a otros tratamientos para la reducción de los lípidos (ej.: aféresis de LDL) o solo si dichos tratamientos no están disponibles para reducir la LDL-C. Colesterol total y ApoB en pacientes adultos con **hipercolesterolemia familiar homocigótica. Retraso de la progresión de la aterosclerosis:** **APRENTICE** está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para retrasar la progresión de la aterosclerosis en pacientes adultos como parte de una estrategia de tratamiento para reducir el C-total y LDL-C a nivel objetivo.

Prevención primaria de eventos cardiovasculares: En pacientes adultos con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular arterioesclerótica, en base a la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular con un nivel de PCR mayor ó igual 2 mg/L, edad (mayor ó igual 50 años en hombres y mayor ó igual 60 años en mujeres), hipertensión, HDL-C bajo, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad cardíaca coronaria prematura, **APRENTICE** está indicado para reducir los riesgos de accidente cerebrovascular, de infarto del miocardio y de los procedimientos de revascularización arterial.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Acción farmacológica: **APRENTICE** es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima que limita la velocidad, la cual convierte la coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutaryl CoA en mevalonato, un precursor para el colesterol. Los estudios in vivo realizados en animales, los estudios in vitro en células cultivadas de animales y humanos han demostrado que la Rosuvastatina tiene una gran captación y selectividad de acción en el hígado, el órgano blanco para reducir el colesterol. En estudios in vivo e in vitro, la Rosuvastatina produce sus efectos modificadores en los lípidos de dos maneras. En primer lugar, aumenta la cantidad de receptores LDL hepáticos sobre la superficie celular, mejorando la captación y catabolismo de LDL. En segundo lugar, la Rosuvastatina inhibe la síntesis hepática de VLDL, por lo cual reduce la cantidad total de partículas VLDL y LDL.**Farmacocinética:** **Absorción:** En estudios de farmacología clínica llevados a cabo en el hombre, las concentraciones plasmáticas máximas de Rosuvastatina se logran aproximadamente después de 3 a 5 horas de administración oral. Tanto la concentración máxima (Cmáx) como el área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo (AUC) aumentaron en una proporción aproximada a la dosis de Rosuvastatina. La biodisponibilidad absoluta de Rosuvastatina es de aproximadamente el 20 por ciento. La administración de Rosuvastatina con alimentos no afecta el AUC de Rosuvastatina. Las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina no difieren después de la administración de Rosuvastatina por la noche o por la mañana. **Distribución:** El volumen medio de distribución en estado de equilibrio de Rosuvastatina es de alrededor de 134 litros. La Rosuvastatina se une en un 88 por ciento a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. La unión es reversible e independiente de las concentraciones plasmáticas. **Metabolismo:** La Rosuvastatina no es extensivamente metabolizada; aproximadamente el 10 por ciento de una dosis radiomarcada se recupera como metabolito. El metabolito principal es N-desmetil Rosuvastatina, que se forma principalmente por el citocromo P450 2C9, y los estudios in vitro han demostrado que N-desmetil Rosuvastatina tiene aproximadamente una sexta parte a la mitad de la actividad inhibitoria de Rosuvastatina sobre la HMG-CoA reductasa. En general, Rosuvastatina representa más del 90 por ciento de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa plasmática. **Excreción:** Después de la administración oral, la Rosuvastatina y sus metabolitos se excretan principalmente en las heces (90 por ciento). La vida media reeliminación (11/2) de Rosuvastatina es de aproximadamente 19 horas. Después de una dosis intravenosa, aproximadamente el 28 por ciento del clearance total del cuerpo fue a través de la vía renal, y el 72 por ciento a través de la vía hepática. **Poblaciones especiales:** Sexo: No se hallaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina entre hombre y mujeres. **Raza:** Un análisis farmacocinético de la población no reveló diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre los grupos caucásicos, hispanos y negro o afrocaribeños. Sin embargo, estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente dos veces en la exposición promedio (AUC y Cmáx) en sujetos asiáticos cuando se compara con un grupo de control caucásicos. **Pacientes geriátricos:** No hubo diferencias en las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina entre las poblaciones geriátricas y no geriátricas (edad mayor ó igual 65 años). **Insuficiencia renal:** El deterioro renal leve a moderado (ClCr ≥ 30 ml/min/1,73 m2) no tuvo influencia sobre la concentración plasmática de Rosuvastatina. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina aumentaron a un grado clínicamente significativo (aproximadamente 3 veces) en pacientes con deterioro renal severo (ClCr < 30 ml/min/1,73 m2) que no recibían hemodiálisis en comparación con sujetos sanos (ClCr < 80 ml/min/1,73 m2). **Hemodiálisis:** Las concentraciones plasmáticas en estado estable de Rosuvastatina en pacientes con hemodiálisis crónica fueron aproximadamente 50 por ciento mayor en comparación con sujetos voluntarios sanos con función renal normal. **Insuficiencia hepática:** En pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica, las concentraciones de Rosuvastatina aumentaron modestamente. En pacientes con enfermedad de Child - Pugh A, la Cmáx y el AUC aumentaron en un 60 por ciento y 5 por ciento, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal. En pacientes con enfermedad de Child - Pugh B, la Cmáx y el AUC aumentaron en un 100 por ciento y 21 por ciento, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal. **Interacciones medicamentosas:** Citocromo P450 3A4: El clearance de Rosuvastatina no depende del metabolismo mediado por el citocromo P450 3A4 en un grado clínicamente significativo.

Tabla 1: Efecto de las drogas coadministradas sobre la exposición sistémica a la Rosuvastatina.

Fármaco administrado en forma concomitante y régimen de dosificación	Rosuvastatina	
	Dosis (mg)*	Cambio en AUC **
Ciclosporina - dosis estable requerida (75 mg a 200 mg 2 / día)	10 mg, 1 / día durante 10 días	↑ 7 veces †
Gemfibrozil 600 mg, 2 / día durante 7 días	80 mg	↑ 1,9 veces †
Combinación de Etipnavir / ritonavir de 400 mg /100 mg, 2 / día durante 10 días	20 mg, 1 / día durante 7 días	↑ 2 veces †
Combinación de atazanavir / ritonavir de 300 / 100 mg, 1 / día durante 10 días	10 mg	↑ 3 veces †
Combinación de tipranavir / ritonavir de 500 mg / 200 mg, 2 / día durante 11 días	10 mg	↑ 26%
Fosamprenavir /ritonavir 700 mg /100 mg, 2 / día durante 7 días	10 mg	↑ 8%

Fármaco administrado en forma concomitante y régimen de dosificación	Rosuvastatina	
	Dosis (mg)*	Cambio en AUC **
Fenofibrato 67 mg, 3 / día durante 7 días	10 mg	↑ 7%
Antácido combinado de aluminio y de hidróxido de magnesio Administrado simultáneamente Administración cada 2 horas	40 mg 40 mg	↓ 54% † ↓ 22%
Eritromicina 500 mg, 4 / día durante 7 días	80 mg	↓ 20%
Ketoconazol 200 mg, 2 / día durante 7 días	80 mg	↑ 2%
Itraconazol 200 mg, 1 / día durante 5 días	10 mg 80 mg	↑ 39 % ↑ 28 %
Fluconazol 200 mg, 1 / día durante 11 días	80 mg	↑ 14 %

* Dosis única salvo indicado lo contrario.

** Cociente medio (con / sin fármaco administrado en forma concomitante y sin cambio igual 1 vez) o porcentaje de cambio (con / sin fármaco administrado en forma concomitante y sin cambio igual 0 porcentaje); los símbolos aumento y disminuye indican el aumento y la disminución de la exposición, respectivamente. † Clínicamente significativo (ver posología y modo de administración y advertencias y precauciones).

Tabla 2: Efecto de la coadministración de la Rosuvastatina sobre la exposición sistémica a otras drogas.

Régimen de dosificación de la Rosuvastatina	Droga coadministrada	
	Nombre y Dosis	Cambios en el AUC
40 mg por día durante 10 días	Warfarina * 25 mg, dosis única	R - Warfarina ↑ 4 % S - Warfarina ↑ 6 %
40 mg por día durante 12 días	Digoxina 0,5 mg, dosis única	↑ 4 %
40 mg por día durante 28 días	Anticonceptivo oral (etil estradiol 0,025 mg y norgestrel 0,180, 0,215 y 0,250mg) por día durante 21 días	EE ↑ 26 % NG ↑ 34 %

EE = Etil estradiol, NG = Norgestrel

* Efectos farmacodinámicos clínicamente significativos [ver advertencias y precauciones]

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN El rango de dosis de **APRENTICE** es de 5 a 40 mg por vía oral una vez por día.La dosis inicial habitual es de 10 a 20 mg. Se puede administrar **APRENTICE** como dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimento. Al iniciar el tratamiento con **APRENTICE** o al pasar desde otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa a éste, primero se debe usar la dosis inicial apropiada y solo después titular la dosis de acuerdo a la respuesta del paciente y el objetivo particular de la terapia. Luego del inicio o del ajuste de la dosis de **APRENTICE**, los niveles de los lípidos deben ser analizados dentro de las 2 a 4 semanas y la dosis debe ser ajustada en consecuencia. La dosis de 40 mg de **APRENTICE** solo se debe utilizar para aquellos pacientes que no alcanzan el nivel objetivo de colesterol-LDL, con la dosis de 20 mg. (ver advertencias y precauciones) **Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica en Pacientes Pediátricos (10 a 17 años de edad)** El rango de dosis habitual de **APRENTICE** es de 5 a 20 mg / día; la dosis máxima recomendada es de 20 mg / día (las dosis superiores a los 20 mg no han sido estudiadas en esta población de pacientes). Las dosis deben ser individualizadas de acuerdo con el objetivo recomendado de la terapia [ver características farmacológicas e indicaciones]. Los ajustes se deben realizar a intervalos de 4 semanas o más. **Hipercolesterolemia familiar homocigoto:** La dosis inicial recomendada de **APRENTICE** es de 20 mg una vez al día. La respuesta a la terapia debe ser estimada a partir de niveles de preaféresis de C-LDL. **Dosis en pacientes asiáticos:** El inicio de la terapia debería realizarse con Rosuvastatina 5 mg una vez al día. **Uso con ciclosporina o opinavir / ritonavir o atazanavir / ritonavir:** En pacientes que toman ciclosporina la terapia debe limitarse a Rosuvastatina 5 mg una vez al día. En pacientes que toman una combinación de lopinavir y ritonavir o atazanavir y ritonavir, la dosis de **APRENTICE** se debe limitar a 10 mg una vez por día. (ver advertencias y precauciones e interacciones medicamentosas) **Terapia concomitante reductora de lípidos:** El riesgo de sufrir efectos musculoesqueléticos puede aumentar cuando se usa **APRENTICE** en combinación con niacina o fenofibrato; en este caso se debe considerar una reducción de la dosis de **APRENTICE**. El tratamiento combinado con Gemfibrozil debe evitarse debido a un aumento en la exposición de **APRENTICE** con el uso concomitante, si **APRENTICE** se usa en combinación con gemfibrozil, la dosis de Rosuvastatina se debe limitar a 10 mg una vez al día. (ver advertencias y precauciones interacciones medicamentosas) **Dosis en pacientes con insuficiencia renal severa:** Para pacientes con deterioro renal severo ClCr < 30 ml/min/1,73 m2, que no estén recibiendo hemodiálisis, la dosis de Rosuvastatina debe iniciarse con 5 mg una vez al día y no debe exceder los 10 mg una vez al día. **CONTRAINDICACIONES APRENTICE** está contraindicado en las siguientes. - Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este producto. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupción, prurito, urticaria y angioedema con **APRENTICE**. - Pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de los niveles de transaminasa hepática.

Embarazo: Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, pueden causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada. No existe un beneficio evidente de la terapia durante el embarazo, y no se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. Si la paciente quiere embarazada mientras está recibiendo este fármaco, se debe discontinuar la terapia de inmediato y se debe informar sobre el peligro potencial para el feto y la falta de beneficio clínico conocida con el uso continuado durante el embarazo.

Lactancia: Dado que otras drogas de esta clase pasan a la leche materna y que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tienen el potencial de causar reacciones adversas graves en los lactantes, se les debe advertir a las mujeres que necesiten ser tratadas con APRENTICE que no amamentan. **ADVERTENCIAS Diabetes mellitus:** Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han observado aumentos en los niveles de HbA1c y glucosa sérica en pacientes tratados con Rosuvastatina. Se ha informado mayor frecuencia de diabetes con Rosuvastatina en pacientes con factores de riesgo para diabetes. **Anormalidades en las enzimas hepáticas y monitoreo:** Se recomienda que las pruebas de enzimas hepáticas se realicen antes y a las 12 semanas después del inicio de la terapia o cualquier aumento de la dosis, y periódicamente (por ejemplo, semestralmente) de allí en adelante. Se han informado aumentos en las transaminasas séricas [AST (SGOT) o ALT (SGPT)] con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo **APRENTICE**. En la mayoría de los casos, las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron o mejoraron con la terapia continua o después de una breve interrupción en la terapia. Hubo dos casos de ictericia, en los que no se pudo determinar una relación con la terapia de **APRENTICE**, los cuales se resolvieron después de la discontinuación de la terapia. No hubo casos de insuficiencia hepática o enfermedad hepática irreversible en los estudios clínicos.

En un análisis combinado de estudios controlados con placebo, los aumentos en las transaminasas séricas a mayor 3 veces el límite superior de los valores normales se produjeron en el 1,1 por ciento de los pacientes que tomaron Rosuvastatina en comparación con el 0,5 por ciento de los pacientes tratados con placebo. Los pacientes que desarrollan mayores niveles de transaminasas deben ser controlados hasta que las anomalías se hayan resuelto. Si un aumento en ALT o AST de mayor 3 veces el límite superior de los valores normales persiste, se recomienda la reducción de la dosis o la discontinuación de Rosuvastatina. **APRENTICE** se debe usar con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática crónica (ver propiedades farmacodinámicas, poblaciones especiales / insuficiencia hepática). La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes inexplicables de transaminasas son contraindicaciones para el uso de **APRENTICE** (ver contraindicaciones). **Efectos musculoesqueléticos:** Se han informado casos de miopatía y rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda secundaria debido a mioglobinuria con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina. Estos riesgos pueden ocurrir en cualquier nivel de dosificación, pero aumentan con la dosis más alta (40 mg). Rosuvastatina se debe prescribir con cuidado en pacientes con factores que tienen predisposición a la miopatía, tal como, el deterioro renal, edad avanzada (mayor 65 años de edad) e hipotirodismo tratado inadecuadamente. El riesgo de sufrir miopatía durante el tratamiento con Rosuvastatina puede aumentar con la administración concurrente de algunas otras terapias reductoras de lípidos (fibratos o niacina), gemfibrozil, ciclosporina o lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir [ver posología y modo de administración e interacciones medicamentosas] El tratamiento con Rosuvastatina se debe discontinuar si se observan niveles marcadamente elevados de creatinina quinasa, o si se diagnostica o se sospecha una miopatía. La terapia con Rosuvastatina también debe ser transitoriamente discontinuada en cualquier paciente que presente una condición aguda, sería, indicativa de miopatía o con predisposición al desarrollo de insuficiencia renal debida a rabdomiolisis (por ejemplo, sepsis, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endócrinos y electrolíticos severos, o convulsiones no controladas). Se debe advertir a los pacientes que informen de inmediato el dolor, la sensibilidad o la debilidad muscular inexplicable, particularmente si está acompañado por malestar o fiebre. **Anticoagulante cumarínicos concomitantes:** Es necesario tener precaución cuando se administran anticoagulantes junto con Rosuvastatina debido a la potenciación de los anticoagulantes tipo cumarina para prolongar el tiempo de protrombina/RIN. En los pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y Rosuvastatina de manera concomitante, se debe determinar el RIN antes de iniciar el tratamiento con Rosuvastatina y con una frecuencia suficiente durante los primeros tiempos de terapia, a fin de asegurar que no se produzca una significativa alteración del RIN [ver interacciones medicamentosas] **Proteinuria y hematuria:** En el programa de estudios clínicos con Rosuvastatina, se observó proteinuria positiva con tira reactiva y hematuria microscópica entre los pacientes tratados con Rosuvastatina. Este hallazgo fue más frecuente en los pacientes que tomaban Rosuvastatina 40 mg que en aquellos que tomaron dosis menores o que tomaron otros inhibidores

de la HMG-CoA reductasa, aunque por lo general estos eventos fueron transitorios y no se asociaron con el empeoramiento de la función renal. Si bien se desconoce la significancia clínica de este hallazgo, se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes tratados con terapia de Rosuvastatina con proteinuria y/o hematuria persistente inexplicable durante la evaluación rutinaria de orina. **Efectos endócrinos:** Con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina, se han reportado aumentos de los niveles de HbA1c y de glucosa sérica en ayunas (ver reacciones adversas). Si bien los estudios clínicos han demostrado que la Rosuvastatina como droga única no reduce la concentración plasmática basal de cortisol ni deteriora la reserva adrenal, se debe tener cuidado si se administra Rosuvastatina con drogas que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroideas endógenas tales como el ketoconazol, espironolactona y cimetidina. **PRECAUCIONES Embarazo:** Efectos teratogénicos: La Rosuvastatina está contraindicada en mujeres embarazadas o que pudieran quedar embarazadas. El colesterol y los triglicéridos séricos aumentan durante un embarazo normal, y los productos del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal. La aterosclerosis es un proceso crónico, y la discontinuación de las drogas reductoras de lípidos durante el embarazo debe tener un impacto menor en los resultados a largo plazo de la terapia contra la hiperlipidemia primaria [ver contraindicaciones] No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de Rosuvastatina en mujeres embarazadas. Hubo informes esporádicos de anomalías congénitas luego de la exposición intrauterina a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos seguidos en forma prospectiva en mujeres expuestas a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muerte fetal no excedió el porcentaje esperado en la población general. Sin embargo, este estudio solo pudo excluir un riesgo entre tres y cuatro veces mayor de anomalías congénitas respecto de la incidencia general. En el 89 por ciento de estos casos, el tratamiento con la droga comenzó antes del embarazo y se suspendió durante el primer trimestre cuando se detectó el embarazo. Rosuvastatina atraviesa la placenta en ratas y conejos. En ratas, Rosuvastatina no fue teratogénico en exposiciones sistémicas equivalentes a una dosis terapéutica humana de 40 mg/día. En 10 a 12 veces la dosis humana de 40 mg/día, se observó una supervivencia disminuida de las crías, disminución del peso corporal fetal entre crías hembras y un retraso en la osificación. En conejos, la viabilidad disminuyó y la mortalidad materna aumentó a dosis equivalentes a la dosis humana de 40 mg/día. Rosuvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si la paciente queda embarazada mientras está siendo tratada con Rosuvastatina, se deberá advertir sobre el riesgo potencial para el feto y la falta de beneficio clínico conocido con el uso continuo durante el embarazo. **Lactancia:** Se desconoce si la Rosuvastatina es excretada en la leche humana, pero una pequeña cantidad de otras drogas de esta clase pasa a la leche materna. En ratas, las concentraciones de Rosuvastatina de la leche materna son tres veces mayores que los niveles en plasma; sin embargo, los niveles de fármaco en la leche materna en animales no reflejan con precisión los niveles de la leche materna humana. Dado que otras drogas de esta clase pasan a la leche humana y que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tienen el potencial de causar reacciones adversas serias en los lactantes, se les debe advertir a las mujeres que necesitan ser tratadas con Rosuvastatina que no amamentan [ver contraindicaciones]. **Uso pediátrico:** La seguridad y eficacia de Rosuvastatina en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica fueron evaluadas en un ensayo clínico controlado de 12 semanas de duración seguidas por 400 semanas de exposición abierta. Los pacientes tratados con 5 mg, 10 mg y 20 mg de Rosuvastatina tuvieron un perfil de experiencias adversas en general similar al de los pacientes tratados con placebo. [ver reacciones adversas] Aunque no todas las reacciones adversas identificadas en la población adulta han sido observadas en ensayos clínicos en niños y pacientes adolescentes, se deben considerar las mismas advertencias y precauciones que en los adultos para los niños y adolescentes. No hubo efecto detectable de Rosuvastatina sobre el crecimiento, el peso, el IMC (índice de masa corporal), o la maduración sexual [ver estudios clínicos] en pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad). A las adolescentes de sexo femenino se les debe aconsejar sobre los métodos anticonceptivos apropiados mientras se encuentren en tratamiento con Rosuvastatina [ver uso en embarazo]. Rosuvastatina no ha sido estudiado en ensayos clínicos controlados involucrando pacientes prepúberes o en pacientes menores de 10 años de edad. Las dosis de Rosuvastatina superiores a 20 mg no han sido estudiadas en la población pediátrica. La experiencia en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigótica se limita a ocho pacientes (de 8 años de edad y más). En un estudio de farmacocinética, 18 pacientes (9 niños y 9 niñas) de 10 a 17 años de edad con HF heterocigótica recibieron dosis orales únicas y múltiples de Rosuvastatina. Tanto Cmáx como AUC de Rosuvastatina fueron similares a los valores observados en sujetos adultos a los que se les administraron las mismas dosis. **Uso geriátrico:** de los 10275 pacientes que participaron en estudios clínicos con Rosuvastatina, 3.159 (31porciento) tenían 65 años de edad o más, y 698 (6,8porciento) tenían 75 años de edad o más. no se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes: Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada. Los pacientes geriátricos tienen mayor riesgo de sufrir miopatías y Rosuvastatina se debe prescribir con precaución a dichos pacientes [ver advertencias y precauciones y características farmacológicas].

Insuficiencia renal: La exposición a la Rosuvastatina no se ve influenciada por el deterioro renal de leve a moderado (ClCr < 30 ml/min/1,73 m2); sin embargo, la exposición a la Rosuvastatina aumenta en grado clínicamente significativo en los pacientes con deterioro renal severo que no reciben hemodiálisis. La dosificación de Rosuvastatina se debe ajustar en los pacientes con deterioro renal severo (ClCr < 30 ml/min/1,73 m2) que no requieren hemodiálisis [ver posología y modo de administración, advertencias y precauciones y características farmacológicas]. **Insuficiencia hepática:** Rosuvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir aumentos persistentes y sin explicación de los niveles de las transaminasas hepáticas. Se sabe que la enfermedad hepática crónica por alcohol aumenta la exposición a la Rosuvastatina; **APRENTICE** debe ser administrado con precaución en estos pacientes [ver contraindicaciones, advertencias y precauciones y características farmacológicas]. **Pacientes asiáticos:** Los estudios farmacocinéticos han demostrado un aumento aproximado de 2 veces la exposición media a la Rosuvastatina en sujetos asiáticos en comparación con los controles caucásicos.La dosificación de Rosuvastatina se debe ajustar en los pacientes asiáticos [ver posología y modo de administración y características farmacológicas]. **Interacciones medicamentosas:** **Ciclosporina:** La ciclosporina aumentó significativamente la exposición a la Rosuvastatina. Por lo tanto, en pacientes que toman ciclosporina, la terapia debe limitarse a Rosuvastatina 5 mg una vez por día [ver posología y modo de administración, advertencias y precauciones y características farmacológicas] **Gemfibrozil:** El gemfibrozil aumentó significativamente la exposición a la Rosuvastatina. Por lo tanto, debe evitarse la terapia combinada con Rosuvastatina y gemfibrozil. Si se emplea, no exceder los 10 mg de Rosuvastatina una vez por día [ver posología y modo de administración y características farmacológicas] **Inhibidores de la proteasa:** La administración concomitante de Rosuvastatina con ciertos inhibidores de la proteasa administrados en combinación con ritonavir posee efectos diferentes sobre la exposición de Rosuvastatina. Las convicciones de inhibidores de la proteasa lopinavir / ritonavir y atazanavir /ritonavir aumenta la exposición a Rosuvastatina (AUC) hasta tres veces [ver tabla 1 Propiedades Farmacocinéticas] . Para estas combinaciones la dosis de Rosuvastatina debe limitarse a 10 mg. La combinación de tipranavir / ritonavir o fosamprenavir / ritonavir produce un pequeño o ningún cambio en la exposición a Rosuvastatina. Se debe tener precaución cuando se administra Rosuvastatina en forma concomitante con inhibidores de la proteasa dados en combinación con ritonavir [ver posología y modo de administración, advertencias y precauciones y características farmacológicas]. **Anticoagulantes cumarínicos:** Rosuvastatina aumentó significativamente el RIN en pacientes que recibían anticoagulantes cumarínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar anticoagulante cumarínicos junto con Rosuvastatina. En pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y Rosuvastatina de manera concomitante, se debe determinar el RIN antes de iniciar en tratamiento con Rosuvastatina y con suficiente frecuencia durante los primeros tiempos de la terapia a fin de asegurar que no reproduzca una significativa alteración del RIN [ver advertencias y precauciones y características farmacológicas]. **Niacina:** El riesgo de sufrir efectos musculoesqueléticos puede aumentar cuando se usa Rosuvastatina en combinación con niacina; en estos casos se debe considerar una reducción de la dosis de Rosuvastatina [ver advertencias y precauciones]. **Fenofibrato:** Cuando se coadministró Rosuvastatina con fenofibrato, no se observó un aumento clínicamente significativo en el AUC de Rosuvastatina o fenofibrato. El beneficio de otras alteraciones en los niveles de lípidos mediante el uso combinado de Rosuvastatina con fibratos se debe considerar cuidadosamente en función de los potenciales riesgo de esta combinación [ver advertencias y precauciones y características farmacológicas].

REACCIONES ADVERSAS: Las siguientes reacciones adversas serias se analizan en mayor detalle en otras secciones de la indicación:

- Rabdomiolisis con mioglobinuria o insuficiencia renal aguda y miopatía (incluyendo miositis) [ver advertencias y precauciones]
- Anormalidades de las enzimas hepáticas [ver advertencias y precauciones]

En la base de datos de los estudios clínicos controlados con Rosuvastatina (con control de placebo o control activo) de 5.394 pacientes con una duración promedio del tratamiento de 15 semanas, el 1,4 por ciento de los pacientes discontinuaron la terapia debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron:

- Mialgia.
- Dolor abdominal.
- Náuseas.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (incidencia mayor ó igual 2 porciento) en la base de datos de estudios clínicos controlados con Rosuvastatina de 5.394 pacientes fueron:

- Dolor de cabeza.
- Mialgia.
- Dolor abdominal.
- Astenia.
- Náuseas.

Experiencia de estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, los porcentajes de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de una droga no se pueden comparar directamente con los porcentajes en los estudios clínicos de otra droga y pueden no reflejar los porcentajes observados en la práctica clínica.

Tabla 3: Reacciones adversas* informadas por mayor ó igual 2 porciento de los pacientes tratados con Rosuvastatina y mayor que el placebo en estudio controlados con placebo (porciento de pacientes)						
Reacciones Adversas	Rosuvastatina 5 mg N=291	Rosuvastatina 10 mg N=283	Rosuvastatina 20 mg N=64	Rosuvastatina 40 mg N=106	Rosuvastatina 5 mg a 40 mg N=744	Placebo N=382
Dolor de cabeza	5,5	4,9	3,1	8,5	5,5	5,0
Náuseas	3,8	3,5	6,3	0	3,4	3,1
Mialgia	3,1	2,1	6,3	1,9	2,8	1,3
Astenia	2,4	3,2	4,7	0,9	2,7	2,6
Constipación	2,1	2,1	4,7	2,8	2,4	2,4

* Reacciones adversas denominadas con el término COSTART preferido.

Otras reacciones adversas informadas en los estudios clínicos fueron dolor abdominal, mareos, hipersensibilidad (incluyendo erupción, prurito, urticaria y angioedema) y pancreatitis. También se registraron las siguientes anomalidades de laboratorio: proteinuria positiva en tira reactiva y hematuria microscópica [ver advertencias y precauciones]; nivel elevado de creatina fosfoquinasa, transaminasas, glucosa, glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina; y anomalidades en la función tiroidea. En un estudio que incluyó 981 participantes tratados con Rosuvastatina 40 mg (N=700) o placebo (N=281) con una duración media del tratamiento de 1,7 años, el 5,6 porciento de los pacientes tratados con Rosuvastatina discontinuó debido a reacciones adversas, en comparación con el 2,8 porciento de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron: mialgia, aumento de las enzimas hepáticas, dolor de cabeza y náuseas. En la tabla 4 se muestran las reacciones adversas informadas en mayor ó igual 2 porciento de los pacientes y con un nivel mayor ó igual al del placebo.

Tabla 4 : Reacciones adversas * informadas por mayor ó igual 2 porciento de los pacientes tratados con Rosuvastatina y mayor que el placebo en el estudio (porciento de pacientes)

Reacciones Adversas	Rosuvastatina 40 mg N=700	Placebo N=281
Mialgia	12,7	12,1
Artralgia	10,1	7,1
Dolor de cabeza	6,4	5,3
Mareos	4,0	2,8
Creatina fosfoquinasa elevada en sangre	2,6	0,7
Dolor abdominal	2,4	1,8
Asterisco.ALT mayor 3 x límite superior de los valores normales	2,2	0,7

* Reacciones adversas denominadas con el término MedDRA preferido.
** Frecuencia registrada como valor anormal de laboratorio.

En el estudio JUPITER, 17.802 participantes fueron tratados con 20 mg de Rosuvastatina (N=8901) o placebo (N=8901) con una duración media de 2 años. Un mayor porcentaje de pacientes tratados con Rosuvastatina versus los pacientes tratados con placebo, 6,6 porciento y 6,2 porciento, respectivamente, discontinuaron la medicación del estudio debido a un evento adverso, independientemente de la causalidad con el tratamiento. La mialgia fue la reacción adversa más frecuente que condujo a la discontinuación del tratamiento. En JUPITER, hubo una frecuencia significativamente más alta de diabetes mellitus reportada en pacientes tomando Rosuvastatina (2,8 porciento) versus pacientes tomando placebo (2,3 porciento). La HbA1c promedio aumentó en forma significativa en el 0,1 porcientode los pacientes tratados con Rosuvastatina en comparación con los pacientes tratados con placebo. El número de pacientes con HbA1c mayor 6,5 porciento al final del ensayo fue significativamente más alta en los pacientes tratados con Rosuvastatina versus los pacientes tratados con placebo [ver advertencias y precauciones y estudios clínicos]. Las reacciones adversas reportadas en mayor ó igual 2 porciento de los pacientes y a una tasa superior que con placebo se ilustran en la tabla 5.

Tabla 5: Reacciones adversas asterisco reportadas por mayor ó igual 2 porciento de los tratados con Rosuvastatina y mayor placebo en el ensayo JUPITER (porciento de pacientes)		
Reacciones Adversas	Rosuvastatina 20 mg N=8901	Placebo N=8901
Mialgia	7,6	6,6
Artralgia	3,8	3,2
Constipación	3,3	3,0
Náuseas	2,4	2,3

* Reacciones adversas emergentes del tratamiento por término preferido de MedDRA.

Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad: En un estudio controlado de 12 semanas de duración en niños y en niñas después de la menarca, el perfil de seguridad y tolerabilidad de 5 a 20 mg diarios de Rosuvastatina fue en general similar al del placebo [ver estudios clínicos y uso en pediatría]. No obstante, las elevaciones de la creatina fosfoquinasa (CK por sus siglas en inglés) en suero mayor 10 x LSN se observaron más frecuentemente en los niños tratados con Rosuvastatina en comparación con placebo. Cuatro de 130 (3 porciento) niños tratados con Rosuvastatina (2 tratados con 10 mg y 2 tratados con 20 mg) tuvieron aumento de CK mayor 10 x LSN, en comparación con 0 de 46 niños tratados con placebo.

Experiencia posterior a la comercialización:

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de Rosuvastatina posterior a la aprobación de dicha droga: artralgia, hepatitis, ictericia, insuficiencia hepática, pérdida de la memoria, depresión y desordenes del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas). Dado que estas reacciones son informadas

de manera voluntaria por una población cuyo tamaño se desconoce, no siempre es posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una reacción causal con la exposición a la droga.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un tratamiento específico. En el caso de sobredosis, el paciente debe tratarse sintomáticamente y se deben implementar las medidas de soporte que se requiera. La hemodiálisis no aumenta de manera significativa el clearance de Rosuvastatina.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-9247/9248/9212
Hospital A. Posadas (011) 4469-9237/9282/9300
MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar a temperatura inferior a 30º C

PRESENTACIONES

APRENTICE 20 mg: Envases conteniendo 20, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos. Uso hospitalario exclusivo 140, 150, 250, 280, 450, 500, 560, 840, 900 y 1000 comprimidos recubiertos.
APRENTICE 40 mg: Envases conteniendo 20, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos. Uso hospitalario exclusivo 140, 150, 250, 280, 450, 500, 560, 840, 900 y 1000 comprimidos recubiertos.

Laboratorio Francelab S.A.
Lamadrid 665 - Troncos del talar (B1617CEN) - Partido de Tigre - Prov. de Buenos Aires - Teléfono: (011) 4715-9532

Distribuye : Pharms S.A.
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.214
Director Técnico: Alejandro Guillosson - Farmacéutico. M.N. 13.344 - M.P. 17.017

www.francelab.com.ar

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

APRENTICE ROSUVASTATINA
Comprimidos recubiertos
Industria Argentina
Venta bajo receta

FÓRMULA
Cada comprimido recubierto de APRENTICE 20 miligramos contiene: Rosuvastatina 20 miligramos (como Rosuvastatina cálcica), Excipientes: Cellactose 80; Croscarmelosa sódica; Aerosil 200; Estearato de magnesio; Aqua Polish P WHITE 010.40; Óxido de hierro rojo. Cada comprimido recubierto de APRENTICE 40 miligramos contiene: Rosuvastatina 40 miligramos (como Rosuvastatina cálcica), Excipientes: Cellactose 80; Croscarmelosa sódica; Aerosil 200; Estearato de magnesio; Aqua Polish P WHITE 010.40; Óxido de hierro rojo.

CONSULTE A SU MÉDICO

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO lea detenidamente esta información. Consérvela por si necesita volver a leerla. Alergias: Informe a su médico si usted alguna vez tuvo una reacción alérgica. Embarazo: Consulte a su médico. Lactancia: Consulte a su médico. Niños: Consulte a su médico. Ancianos: Consulte a su médico. Otros medicamentos: El uso concomitante de otros medicamentos puede provocar una interacción, en estos casos, su médico puede cambiar la dosis, o tomar otras precauciones, de ser necesario. Informe a su médico si usted está tomando otro medicamento. Enfermedades concomitantes: La presencia de otras enfermedades puede afectar el uso de este producto. Asegúrese de informar a su médico si padece alguna otra enfermedad.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

¿COMO ACTUA APRENTICE?
APRENTICE reduce el colesterol por inhibición de enzimas que limitan la velocidad, la formación y la eliminación del mismo.
¿Para qué sirve APRENTICE?
APRENTICE está indicado en los siguientes casos:
Hiperlipidemia y dislipidemia mixta
Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica (HeFH)
Hipertrigliceridemia
Disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III)

Hipercolesterolemia familiar homocigótica
Retraso de la progresión de la aterosclerosis
Prevención primaria de eventos cardiovasculares
¿Cómo debe ser usado este medicamento?
Como con todo medicamento, por favor siga cuidadosamente las instrucciones de su médico para asegurarse que APRENTICE actúa correctamente. Debe ser administrado por vía oral. La dosis sugerida de APRENTICE es de 20 – 40 miligramos / día en dosis única, según criterio médico, dependiendo del cuadro clínico y la intensidad de los síntomas. Dosis máxima en adultos: no exceder los 40 miligramos diarios.
¿Puede ser utilizado APRENTICE durante el embarazo o el período de lactancia?
Durante el embarazo debe discontinuarse su uso, consulte a su médico. No usar durante el período de lactancia o suspender la misma.
¿Puede ser usado APRENTICE en los niños?
No se aconseja la utilización de APRENTICE en niños menores de 10 años de edad.
¿Puede ser usado este medicamento en personas de edad avanzada?
APRENTICE puede ser usado en personas de edad avanzada. Los pacientes mayores de 75 años; deben consultar con su médico.

MODO DE CONSERVACIÓN

¿Cómo se debe almacenar APRENTICE?
Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
No utilice el producto después de la fecha de vencimiento que se indica en el empaque.

EFFECTOS INDESEABLES

¿Cuándo no debe usarse APRENTICE?
Si es alérgico y/o hipersensible a cualquiera de los componentes enumerados en el ítem "FÓRMULA". Si está embarazada o en período de Lactancia. Si tiene alguna enfermedad activa en el hígado.
¿Qué precauciones deben tomarse cuando se usa APRENTICE?
No tome APRENTICE si tiene enfermedad hepática, su médico decidirá el tratamiento más adecuado. Consulte con su médico si es la primera vez que toma APRENTICE. Informe a su médico si tiene diabetes, enfermedad hepática, o alguna otra enfermedad mientras toma APRENTICE. Discontinúe su uso si desarrolla alguna anomalía (por ejemplo, sepsis, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endócrinos y electrolíticos severos, o convulsiones no controladas). Consulte regularmente a su médico.
¿Que reacciones secundarias puede causar APRENTICE?
Las reacciones adversas informadas más graves fueron rabdomiolisis y anomalidades de las enzimas hepáticas. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron: mialgia, dolor abdominal, náuseas. Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia fueron: Dolor de cabeza, mialgia, dolor abdominal, astenia, náuseas. Otras reacciones adversas informadas en los estudios clínicos fueron dolor abdominal, mareos, hipersensibilidad (incluyendo erupción, prurito, urticaria y angioedema) y pancreatitis. Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de Rosuvastatina posterior a la aprobación de dicha droga: artralgia, hepatitis, ictericia, insuficiencia hepática, pérdida de la memoria, depresión y desordenes del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas). Dado que estas reacciones son informadas de manera voluntaria por una población cuyo tamaño se desconoce, no siempre es posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una reacción causal con la exposición a la droga.
¿Está tomando otros medicamentos?
Antes de utilizar APRENTICE consulte con su profesional de la salud si está tomando otro medicamento (tanto de prescripción médica como sin prescripción médica). Con la Rosuvastatina pueden producirse interacciones con otros medicamentos, tales como: Ciclosporina, Gemfibrozil, Inhibidores de la proteasa, Inhibidores de la proteasa dados en combinación con Ritonavir, Anticoagulantes cumarinicos, Niacina, Fenofibrato.

RECORDATORIO

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

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO
No tome dosis mayores a las recomendadas.

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

PRESENTACIONES
APRENTICE 20 mg: Envases conteniendo 20, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos. Uso hospitalario exclusivo 140, 150, 250, 280, 450, 500, 560, 840, 900 y 1000 comprimidos recubiertos.
APRENTICE 40 mg: Envases conteniendo 20, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos. Uso hospitalario exclusivo 140, 150, 250, 280, 450, 500, 560, 840, 900 y 1000 comprimidos recubiertos.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 58.214
Francelab S.A. - Gregorio Araoz de Lamadrid N°665 - Troncos del Talar, Partido de Tigre, Provincia de Buenos Aires
Director Técnico: Alejandro Guillosson - Farmacéutico. M.N. 13.344 - M.P. 17.017
Fecha última revisión: 06/03/2018