

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **Rosuvast 5 - 10 - 20 - 40** **Rosuvastatina 5 - 10 - 20 - 40 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



#### **FÓRMULA**

**Rosuvast 5:** cada Comprimido Recubierto contiene: Rosuvastatina (como Rosuvastatina Cálcica) 5 mg. Excipientes: Lactosa, Fosfato Dibásico de Calcio, Estearato de Magnesio, Povidona Reticulada, Celulosa Microcristalina, Opadry 85F28751 White (\*), Amarillo Óxido Férrico.

**Rosuvast 10:** cada Comprimido Recubierto contiene: Rosuvastatina (como Rosuvastatina Cálcica) 10 mg. Excipientes: Lactosa, Fosfato Dibásico de Calcio, Estearato de Magnesio, Povidona Reticulada, Celulosa Microcristalina, Opadry 85F28751 White (\*), Rojo Óxido Férrico.

**Rosuvast 20:** cada Comprimido Recubierto contiene: Rosuvastatina (como Rosuvastatina Cálcica) 20 mg. Excipientes: Lactosa, Fosfato Dibásico de Calcio, Estearato de Magnesio, Povidona Reticulada, Celulosa Microcristalina, Opadry 85F28751 White (\*), Rojo Óxido Férrico.

**Rosuvast 40:** cada Comprimido Recubierto contiene: Rosuvastatina (como Rosuvastatina Cálcica) 40 mg. Excipientes: Lactosa, Fosfato Dibásico de Calcio, Estearato de Magnesio, Povidona Reticulada, Celulosa Microcristalina, Opadry 85F28751 White (\*), Rojo Óxido Férrico.

(\*) Opadry 85F28751 White está compuesto por: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco.

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agentes modificadores de los lípidos, monofármacos; inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Código ATC: C10AA07.

#### **INDICACIONES**

##### **Tratamiento de la hipercolesterolemia**

Adultos, adolescentes y niños de edad igual o mayor de 6 años con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como medida complementaria a la dieta cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, ejercicio, pérdida de peso) no ha sido adecuada.

Adultos, adolescentes y niños de edad igual o mayor de 6 años con hipercolesterolemia

familiar homocigótica en tratamiento combinado con dieta y otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si dichos tratamientos no son apropiados.

#### **Prevención de eventos cardiovasculares**

Prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

#### **Acción farmacológica**

La Rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal lugar 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 LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la absorción y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo así el número total de partículas VLDL y LDL.

#### **Efectos farmacodinámicos**

Rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C-no HDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA1. Rosuvastatina también disminuye los cocientes de C-LDL / C-HDL, C-total / C-HDL, C-no HDL / C-HDL y ApoB / ApoA1. El efecto terapéutico se obtiene 1 semana después 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 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%.

##### **Distribución**

La Rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento del C-LDL. El volumen de distribución de la Rosuvastatina es de aproximadamente 134 litros. La Rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

##### **Biotransformación**

La Rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios in vitro de metabolismo realizados en hepatocitos humanos indican que la Rosuvastatina no es un buen sustrato del metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3A4 y la 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. Más de un 90% de la actividad de inhibición de la HMG-Co A reductasa circulante se atribuye a la Rosuvastatina.

##### **Eliminación**

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

Aproximadamente 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 a la farmacocinética de la Rosuvastatina en adultos. La exposición en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica parece ser similar o inferior que en pacientes adultos con dislipidemia (ver “Población pediátrica”).

##### ***Raza***

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el ABC medio y en la C<sub>máx</sub> en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, filipinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásicos. Los pacientes indo-asiáticos presentan un aumento de 1,3 veces en el ABC medio y la C<sub>máx</sub>. Un análisis farmacocinético de la población no mostró ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética entre pacientes de raza caucásica y de raza negra.

##### ***Insuficiencia renal***

En un estudio llevado a cabo en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal leve a moderada no afectó a las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina ni de su metabolito N-desmetilado. Los pacientes con insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina menor de 30 ml/min) presentaron un incremento de las concentraciones plasmáticas tres veces mayor y un incremento de la concentración de metabolito N-desmetilado nueve veces mayor que el de los voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina en el estado de equilibrio en pacientes sometidos a hemodiálisis fueron un 50% más elevadas en comparación con voluntarios sanos.

##### ***Insuficiencia hepática***

En un estudio llevado a cabo con pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática no existió evidencia de un aumento de la exposición a la Rosuvastatina, en pacientes con puntuación Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, dos pacientes con puntuaciones Child-Pugh de 8 y 9 presentaron 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 disponibilidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la Rosuvastatina, implica a las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) y/o ABCG2 (BCRP) existe un riesgo de exposición aumentada a la Rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian con una mayor exposición (ABC) a la Rosuvastatina en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Este genotipado específico no está establecido en la práctica clínica, pero se recomienda una dosis diaria menor de Rosuvastatina en los pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismos.

##### ***Población pediátrica***

Dos estudios farmacocinéticos con Rosuvastatina (administrada como comprimidos) en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 10-17 o 6-17 años de edad (un total de 214 pacientes) demostraron que la exposición en pacientes pediátricos parece comparable o inferior que en los pacientes adultos. La exposición a Rosuvastatina fue predecible con respecto a la dosis y tiempo en un período de 2 años.

#### **Datos preclínicos de seguridad**

Los datos preclínicos muestran que, de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos. No se han evaluado ensayos específicos sobre los efectos en canales ERGh. Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos hepáticos en ratón y rata, probablemente debidos a la acción farmacológica de la Rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula en perros, pero no en monos. Además, se observó toxicidad testicular en monos y perros a dosis más altas. La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas y quedó demostrada por la disminución de los tamaños de las camadas, del peso de la camada y de la supervivencia de las crías observados a dosis tóxicas para la madre, en las que los niveles de exposición sistémica fueron muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

#### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe someterse a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol que continuará 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.

Rosuvastatina puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico del paciente. Como posología habitual de orientación se aconseja:

##### **Tratamiento de la hipercolesterolemia**

La dosis inicial recomendada es 5 o 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 puede aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel de dosis. Debido al aumento de notificaciones 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 iniciar la dosis de 40 mg bajo la supervisión de un especialista.

##### **Prevención de eventos cardiovasculares**

En el estudio sobre reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, la dosis utilizada fue de 20 mg al día.

##### **Población pediátrica**

Su uso en población pediátrica se debe llevar a cabo por especialistas.

Uso en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad (en el estadio inferior a II-V de Tanner).

##### ***Hipercolesterolemia familiar heterocigótica***

La dosis de inicio recomendada para niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, es de 5 mg diarios.

En niños de 6 a 9 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-10 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 10 mg en esta población.

En niños de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-20 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 20 mg en esta población.

Las dosis se deben individualizar y ajustar de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, como figura en las recomendaciones para tratamiento pediátrico.

Los niños y adolescentes se deben someter a una dieta estándar específica para reducir el colesterol antes de iniciar el tratamiento con Rosuvastatina; esta dieta se debe mantener durante todo el tratamiento.

#### ***Hipercolesterolemia familiar homocigótica***

En niños de 6 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica, la dosis máxima recomendada es de 20 mg una vez al día.

Se recomienda una dosis inicial de 5 a 10 mg una vez al día dependiendo de la edad, peso y tratamiento previo con estatinas. La titulación hasta la dosis máxima de 20 mg una vez al día se debe llevar a cabo dependiendo de la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, tal y como se aconseja en las recomendaciones de tratamiento pediátrico. Los niños y adolescentes deben comenzar con una dieta estándar para la reducción del colesterol antes de iniciar el tratamiento con Rosuvastatina; se debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con Rosuvastatina.

Existe experiencia limitada con dosis distintas a 20 mg en esta población.

Los comprimidos de 40 mg no son adecuados para el uso en población pediátrica.

#### **Niños menores de 6 años de edad**

No se ha estudiado la seguridad y eficacia en el uso en niños menores de 6 años de edad.

Por lo tanto, no se recomienda administrar Rosuvastatina en niños menores de 6 años de edad.

#### **Uso en pacientes de edad avanzada**

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 el uso de Rosuvastatina está contraindicado 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 o 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 la realización de una evaluación de la función renal. No existe experiencia en sujetos con valores de Child-Pugh superiores a 9. Rosuvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa.

#### **Raza**

Se ha observado una exposición sistémica aumentada a Rosuvastatina en pacientes de origen asiático. En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada de Rosuvastatina es de 5 mg. **Rosuvast 40** está contraindicado en estos pacientes.

### **Polimorfismos genéticos**

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la Rosuvastatina. En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor.

### **Dosis en pacientes con factores de predisposición a la miopatía**

En pacientes con factores de predisposición a presentar miopatía, la dosis de inicio recomendada de Rosuvastatina es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes.

### **Terapia concomitante**

La Rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ejemplo, OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida rhabdomiólisis) es mayor cuando Rosuvastatina se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de Rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir). Siempre que sea posible, debe considerarse una medicación alternativa, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con Rosuvastatina. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Rosuvastatina, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de Rosuvastatina.

## **CONTRAINDICACIONES**

**Rosuvast** está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Hipersensibilidad a la Rosuvastatina o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que superen tres veces el límite superior normal (LSN).
- Durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.
- Insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina menor a 30 ml/min).
- Pacientes cursando algún tipo de miopatía.
- Pacientes en tratamiento concomitante con ciclosporina.
- En pacientes que reciben una combinación concomitante de sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir.

La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con factores predisponentes a miopatía / rhabdomiólisis. Tales factores son:

- Insuficiencia renal moderada (*clearance* de creatinina menor a 60 ml/min).
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Antecedentes de toxicidad muscular con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa o fibratos.
- Abuso de alcohol.
- Situaciones en las que puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos de Rosuvastatina.
- Pacientes asiáticos.
- Uso concomitante de fibratos.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Reacciones adversas cutáneas graves**

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con Rosuvastatina, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender el tratamiento con Rosuvastatina inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS con el uso de Rosuvastatina, el tratamiento con Rosuvastatina no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

#### **Efectos renales**

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de Rosuvastatina, en particular 40 mg, siendo transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva. Las tasas notificadas de eventos renales graves en el uso posterior a la comercialización son mayor con la dosis de 40 mg. Se debe considerar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de los pacientes tratados con una dosis de 40 mg.

#### **Efectos musculoesqueléticos**

En pacientes tratados con Rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, expresados como mialgias, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rabdomiólisis con el uso de ezetimibe en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica y se debe tener cuidado con el uso concomitante. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis asociada a Rosuvastatina durante el uso poscomercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

#### ***Dosaje de la enzima creatinfosfoquinasa (CPK)***

No deben medirse los niveles de CPK después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CPK que pueda influir en la interpretación de los resultados.

Si los valores iniciales de CPK son significativamente elevados (mayor a 5 veces el LSN) se debe realizar de nuevo la prueba al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si la nueva prueba confirma los valores iniciales de CPK mayor a 5 veces el LSN, no se debe iniciar el tratamiento.

#### ***Antes del tratamiento***

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, **Rosuvast** debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a miopatía / rabdomiólisis. Estos factores incluyen: insuficiencia renal, hipotiroidismo, antecedentes personales o familiares de alteraciones musculares hereditarias, antecedentes de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato, abuso de alcohol, edad mayor de 70 años, situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos de CPK, uso concomitante de fibratos.

En estos pacientes debe considerarse el riesgo del tratamiento con relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda un seguimiento clínico. Si los valores iniciales de CPK son significativamente elevados (mayor a 5 veces el LSN) no se debe iniciar el tratamiento.

#### ***Durante el tratamiento***

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CPK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CPK sean notablemente elevados (mayor a 5 veces el LSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CPK son menores o iguales a 5 veces el LSN), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CPK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse restablecer el 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 CPK en pacientes asintomáticos no está justificada. Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la Rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de la CPK que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con Rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha 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 fibrótico incluido gemfibrozil, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozil 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 gemfibrozil. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato.

No se debe administrar conjuntamente Rosuvastatina con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o durante los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. El tratamiento con estatinas debe suspenderse durante todo el tratamiento con ácido fusídico en aquellos pacientes en los que se considere imprescindible el uso de ácido fusídico sistémico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que estaban recibiendo la combinación de ácido fusídico y estatinas. Se debe advertir a los pacientes que acudan inmediatamente al médico si experimentan algún síntoma de debilidad, sensibilidad o dolor muscular. El tratamiento con estatinas puede reiniciarse siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En casos excepcionales, la administración conjunta de Rosuvastatina y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo una estrecha supervisión médica, por ejemplo, durante el uso prolongado de ácido fusídico sistémico para el tratamiento de infecciones graves.

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, endocrinos 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 ingieren cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con Rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con

Rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de eventos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso poscomercialización 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.

#### **Raza**

Los estudios farmacocinéticos con Rosuvastatina muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos.

#### **Inhibidores de la proteasa**

Se ha observado mayor exposición sistémica a Rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con Rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso Rosuvastatina en pacientes infectados con el virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis en pacientes tratados con estos fármacos antivirales. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis.

#### **Enfermedad pulmonar intersticial**

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo. Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

#### **Diabetes mellitus**

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado.

Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 100 a 125 mg/dl, índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión arterial) deberían ser controlados clínica y bioquímicamente de acuerdo con las guías locales.

En el estudio Júpiter, la frecuencia global notificada de la diabetes *mellitus* fue un 2,8% en Rosuvastatina y un 2,3% en placebo, principalmente en pacientes con un nivel de glucosa en ayunas de 100 a 125 mg/dl.

#### **Población pediátrica**

El estudio del crecimiento lineal (altura), peso, IMC (índice de masa corporal) y las características secundarias de la madurez sexual, según los estadios de Tanner en población pediátrica de 6 a 17 años de edad tratados con Rosuvastatina está limitado a un período de dos años. En un estudio de dos años de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual.

En un ensayo clínico de niños y adolescentes a los que se les administró Rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CPK mayor a 10 veces el LSN y aumento de los síntomas musculares tras el ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos observados en los ensayos clínicos realizados en adultos.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

*Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la Rosuvastatina*

#### *Inhibidores de proteínas transportadoras*

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.

#### *Ciclosporina*

Durante el tratamiento concomitante con Rosuvastatina y ciclosporina, los valores del ABC de Rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos. Rosuvastatina está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina. La administración concomitante de Rosuvastatina y ciclosporina no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

#### *Inhibidores de la proteasa*

Aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la Rosuvastatina. Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de Rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir / 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el ABC y la C<sub>máx</sub>. Se puede considerar el uso concomitante de Rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de Rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la Rosuvastatina.

#### *Gemfibrozil y otros medicamentos reductores del colesterol*

La administración concomitante de Rosuvastatina y gemfibrozil duplicó la C<sub>máx</sub> y el ABC 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 gemfibrozil, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1g/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 el uso concomitante con fibratos. Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

#### *Ezetimibe*

El uso concomitante de 10 mg de Rosuvastatina con 10 mg de ezetimibe provocó un aumento de 1,2 veces en el ABC de Rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos. Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre Rosuvastatina y ezetimibe.

#### *Antiácidos*

La administración concomitante de Rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la Rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de Rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

#### *Eritromicina*

El uso concomitante de Rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del ABC y una disminución del 30% de la C<sub>máx</sub> de la Rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

#### *Enzimas del citocromo P450*

Los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran 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. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la Rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

#### *Ticagrelor*

Ticagrelor puede causar insuficiencia renal y puede afectar la excreción renal de Rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de Rosuvastatina. En algunos casos, la coadministración de ticagrelor y Rosuvastatina dio lugar a una disminución de la función renal, aumento del nivel de CPK y rabdomiólisis. Se recomienda controlar la función renal y la CPK mientras se toma ticagrelor y Rosuvastatina de forma concomitante.

El uso concomitante de Rosuvastatina y ticagrelor ha mostrado incrementar las concentraciones de Rosuvastatina, lo que puede resultar en un incremento del riesgo de miopatía. Se han reportado casos de miopatía y rabdomiólisis en pacientes que utilizaban ambos productos de forma concomitante. Los casos ocurrieron más frecuentemente en pacientes que recibían 40 mg de rosuvastatina.

Se debe monitorear a los pacientes que tomen ticagrelor de forma concomitante, especialmente aquéllos con factores de riesgo para miopatía y rabdomiólisis y particularmente durante el inicio del tratamiento y durante el ajuste de un aumento de dosis de Rosuvastatina, para detectar signos y síntomas de miopatía.

#### ***Interacciones que precisan ajustes posológicos de la Rosuvastatina***

Cuando sea necesario administrar Rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos que aumentan la exposición a la Rosuvastatina, debe ajustarse la dosis. Empezar con una dosis de 5 mg de Rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (ABC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la Rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de Rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de Rosuvastatina con gemfibrozil (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de Rosuvastatina en combinación con atazanavir / ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Si se observa que el medicamento aumenta el ABC de la Rosuvastatina menos de 2 veces, no es necesario disminuir la dosis inicial, pero se debe tener cuidado si la dosis de Rosuvastatina es mayor de 20 mg.

#### ***Efectos de Rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente***

##### *Antagonistas de la vitamina K*

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con 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 de la Razón Internacional Normalizada (RIN). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de Rosuvastatina pueden resultar en una disminución del RIN. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del RIN.

##### *Anticonceptivos orales / terapia hormonal sustitutiva (THS)*

La administración conjunta de Rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del ABC 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 y, 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.

#### **Otros medicamentos**

##### *Digoxina*

De acuerdo a los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con la digoxina.

##### *Ácido fusídico*

No se han realizado estudios de interacción con Rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico, farmacocinético o ambos) aún se desconoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibieron esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con Rosuvastatina debe interrumpirse.

#### **Población pediátrica**

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

La terapia con Rosuvastatina está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

La Rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias**

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 utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

#### **Pacientes con intolerancia a la lactosa**

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de Rosuvastatina o notificadas en la amplia experiencia tras la comercialización, se enumeran a continuación, clasificadas según su frecuencia y por órganos o sistemas.

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muy raros ( $< 1/10.000$ ); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

**Trastornos de la sangre y el sistema linfático**

*Raros:* trombocitopenia.

**Trastornos del sistema inmunológico**

*Raros:* reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema.

**Trastornos endocrinos**

*Frecuentes:* diabetes *mellitus* (1).

**Trastornos psiquiátricos**

*Frecuencia no conocida:* depresión.

**Trastornos del sistema nervioso**

*Frecuentes:* cefalea, mareos.

*Muy raros:* polineuropatía, pérdida de memoria.

*Frecuencia no conocida:* neuropatía periférica, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas).

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

*Frecuencia no conocida:* tos, disnea.

**Trastornos gastrointestinales**

*Frecuentes:* constipación, náuseas, dolor abdominal.

*Raros:* pancreatitis.

*Frecuencia no conocida:* diarrea.

**Trastornos hepato biliares**

*Raros:* aumento de las transaminasas hepáticas.

*Muy raros:* ictericia, hepatitis.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

*Poco frecuentes:* prurito, exantema, urticaria.

*Frecuencia no conocida:* síndrome de Stevens-Johnson, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

*Frecuentes:* mialgia.

*Raros:* miopatía (incluida miositis), rabdomiólisis, síndromeseudolúpico, rotura muscular.

*Muy raros:* artralgia.

*Frecuencia no conocida:* alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura, miopatía necrotizante inmunomediada.

**Trastornos renales y urinarios**

*Muy raros:* hematuria.

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

*Muy raros:* ginecomastia.

**Trastornos generales**

*Frecuentes:* astenia.

*Frecuencia no conocida:* edema.

(1) La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas mayor o igual a 125 mg/dl, IMC mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, historia de hipertensión arterial).

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

### **Efectos renales**

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con Rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en menos del 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 menor 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.

Hasta la fecha, en el análisis de los datos de los ensayos clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización no se ha identificado una asociación causal entre la proteinuria y la nefropatía aguda o progresiva.

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

### **Efectos sobre el músculo esquelético**

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

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CPK en pacientes tratados con Rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CPK son elevados (mayor a 5 veces el LSN), se deberá interrumpir el tratamiento.

### **Efectos hepáticos**

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

#### **Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas**

- Disfunción sexual
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo.

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

### **Población pediátrica**

En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de CPK mayor a 10 veces el LSN y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados 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 adultos.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.*

#### **PRESENTACIONES:**

**Rosuvast 5:** Envases conteniendo 30 y 60 Comprimidos Recubiertos redondos, grabados con ROS 5 y el logo Bagó, color amarillo.

**Rosuvast 10:** Envases conteniendo 30 y 60 Comprimidos Recubiertos redondos, grabados con ROS 10 y el logo Bagó, color rosa oscuro.

**Rosuvast 20:** Envases conteniendo 30 y 60 Comprimidos Recubiertos redondos, grabados con ROS 20 y el logo Bagó, color rosa oscuro.

**Rosuvast 40:** Envases conteniendo 30 Comprimidos Recubiertos oblongos, grabados con ROS 40, color rosa oscuro.

**Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.**

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **ROSUVAST** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / [infoproducto@bago.com.ar](mailto:infoproducto@bago.com.ar).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 51.203.  
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



*Ética al servicio de la salud*

#### **LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Año de la Grandeza Argentina

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2026-35382286- BAGO - Prospectos - Certificado N51.203

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.