

ROSUVASTATINA VANNIER

ROSUVASTATINA CALCICA 10, 20 y 40 mg

* Comprimidos recubiertos

aumento de la motilidad intestinal causada por la eritromicina.

Anticonceptivos / hormonas de reemplazo: la rosuvastatina aumenta el AUC del etinilestradiol y el norgestrel (26 y 34%, respectivamente), este hecho debe ser considerado cuando se administren dosis anticonceptivas. No existen estudios farmacocinéticos con la administración hormonal post-menopáusica de reemplazo, aunque puede esperarse un resultado similar. Sin embargo, se ha informado experiencia clínica del uso concomitante con buena tolerancia.

Otras drogas: se ha informado la ausencia de interacción específica con la digoxina, el ketoconazol, el itroconazole, el fluconazole y el fenofibrato.

REACCIONES ADVERSAS

La rosuvastatina es generalmente bien tolerada. En ocasiones (> 1%) puede observarse: cefalea, vértigo, constipación, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, astenia, náuseas y dispepsia. Raramente (<1 %) se han informado casos de miopatía. Como sucede con otras estatinas, la incidencia de reacciones adversas suele estar relacionada con la dosis. **Proteinuria:** en la mayoría de los casos es de origen tubular. Se ha observado aumento de las proteínas en la orina de cero o trazas hasta ++ en < 1% de los pacientes en tratamiento con 10 a 20 mg/día y en 3% de los pacientes tratados con 40 mg/día. En la mayoría de los casos la proteinuria disminuye y desaparece espontáneamente durante la continuación de la terapia y no ha sido indicadora de enfermedad renal aguda o progresiva. **Mialgia / miopatía:** como sucede con otras estatinas, se han informado casos de mialgia sin complicaciones y miopatía. Se han informado raros casos de rhabdomiolisis que estuvieron ocasionalmente relacionados con alteración de la función renal con rosuvastatina en dosis de 80 mg/día. Todos los casos mejoraron con la interrupción del tratamiento. También se ha informado un aumento de la CPK generalmente leve, asintomático, transitorio y relacionado con la dosis, en una pequeña cantidad de pacientes. El tratamiento debe ser interrumpido momentáneamente si los niveles de CPK son elevados (> 5 veces el límite superior normal). **Efectos hepáticos:** como sucede con otras estatinas, se ha informado un aumento de las transaminasas, generalmente leve, asintomático y transitorio, en una pequeña cantidad de pacientes.

No existe tratamiento específico para la sobredosis de rosuvastatina. Se recomienda control de la función hepática y de la CPK y tratamiento sintomático y de soporte. La rosuvastatina no es hemodializable.

Ante la eventualidad de una sobredosis o ingesta accidental concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ:
(011) 4962 - 6666 / 2247.
HOSPITAL A. POSADAS:
(011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777.

PRESENTACIÓN

Rosuvastatina Vannier 10, 20 y 40 mg.: envase conteniendo: 10, 20, 30, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo estas 3 últimas presentaciones de uso hospitalario.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente no mayor a 30° C. Proteger de la humedad y de la luz.

**"ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE REPETIRSE
SIN NUEVA RECETA MÉDICA"
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Dirección Técnica: M. Florencia Perez - Farmacéutica.

Elaborado por:

Vannier

Laboratorio VANNIER S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales.

Planta Industrial: Benito Quinquela Martín 2228, (1296) Buenos Aires. Teléfono: 4303- 4114 / 4366 / 4365 / 5031-1000

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 54.781
I 121
IPPR 1761 I

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 10 mg de Rosuvastatina)	10,42 mg
Carbonato de calcio	33,00 mg
Lactosa monohidrato	33,00 mg
Crocarmelosa sódica	10,00 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,00 mg
Polisorbato 80	0,60 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Celulosa microcristalina c.s.p.	140,00 mg
Opadry YS 18128A	10,00 mg

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 20 mg de Rosuvastatina)	20,84 mg
Carbonato de calcio	66,00 mg
Lactosa monohidrato	66,00 mg
Crocarmelosa sódica	20,00 mg
Hidroxipropilcelulosa	6,00 mg
Polisorbato 80	1,20 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Celulosa microcristalina c.s.p.	280,00 mg
Opadry YS 18128A	20,00 mg

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

Rosuvastatina cálcica (equivalente a 40 mg de Rosuvastatina)	41,68 mg
Carbonato de calcio	132,00 mg
Lactosa monohidrato	132,00 mg
Crocarmelosa sódica	40,00 mg
Hidroxipropilcelulosa	12,00 mg
Polisorbato 80	2,40 mg
Estearato de magnesio	4,00 mg
Celulosa microcristalina c.s.p.	560,00 mg
Opadry YS 18128A	40,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipolipemiante.

INDICACIONES

El tratamiento con hipolipemiantes se implementa en pacientes que presentan riesgo elevado de padecer eventos clínicos relacionados con la arteriosclerosis. Los medicamentos hipolipemiantes deben ser utilizados como complemento de una dieta reducida en grasas saturadas y colesterol, cuando la respuesta a la dieta u otras medidas no farmacológicas no han resultado suficientes.

Esta indicado:

1. Como complemento de la dieta para reducir los niveles de colesterol total, colesterol-LDL, ApoB, colesterol no HDL y los niveles de triglicéridos y para aumentar colesterol-HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemias mixtas (Fredrickson tipo IIa y IIb);
2. Como complemento dietario para el tratamiento de pacientes con elevados niveles séricos de triglicéridos (Fredrickson tipo IV);
3. En pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, como complemento de la dieta y de otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de LDL) o si tales tratamientos no se encuentran disponibles.

Antes de implementarse la terapia con Rosuvastatina, debe descartarse la existencia de hipercolesterolemia secundaria (por ejemplo, diabetes mellitus no controlada, hipertiroidismo, síndrome nefrótico, dislipoproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, otros tratamientos con drogas, alcoholismo) y debe realizarse un perfil lipídico, mediante la determinación de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la enzima HMG-CoA reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, precursor del colesterol.

Estudios *in vivo* en animales, e *in vitro* en cultivos de células animales y humanas, demostraron que el órgano blanco sobre el que actúa la rosuvastatina es el hígado. *In vivo* e *in vitro*, la rosuvastatina produce sus efectos de dos modos.

La rosuvastatina aumenta la cantidad de receptores de LDL en la superficie de los hepatocitos, aumentando la captación y el catabolismo del LDL. Además, la rosuvastatina inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo la cantidad de VLDL y LDL.

Debido a su acción, la rosuvastatina disminuye las concentraciones de colesterol total, LDL-colesterol, ApoB y triglicéridos e incrementa el colesterol HDL.

FARMACOCINÉTICA

Luego de la administración oral de rosuvastatina la concentración plasmática máxima se observa entre las 3 y 5 horas. La Cmax y el AUC aumentan aproximadamente en la misma proporción que la dosis. La biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 20%.

El volumen de distribución es de aproximadamente 134 litros. La rosuvastatina circula unida a las proteínas plasmáticas en un 88%, principalmente a albúmina.

La vida media de eliminación plasmática es de alrededor de 19 horas. Presenta un metabolismo hepático limitado (alrededor del 10%) siendo un sustrato pobre del citocromo P450, principalmente de la isoenzima CYP2C9 y en menor proporción de las 2C19, 3A4 y 2D6. Los derivados principales son los metabolitos lactona (inactivo) y N-desmetil (actividad 50%). La rosuvastatina sin modificar es responsable de más del 90% de la actividad farmacológica. Se elimina

sin cambios principalmente en las heces (90%) y sólo un 5% en la orina.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: no se ha observado alteración de la eliminación de la rosuvastatina y su metabolito N-desmetil en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En individuos con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min/1.73 m²) la concentración plasmática de rosuvastatina es 3 veces mayor.

Hemodializados: Se ha informado que en los pacientes en hemodiálisis la concentración plasmática es un 50% mayor que en los sujetos normales.

Insuficiencia hepática: Existen antecedentes de mayor exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con insuficiencia hepática de clase Child-Pugh A y B.

Raza: Se ha observado aumento de la exposición sistémica en pacientes japoneses y chinos.

El paciente antes de iniciar el tratamiento, debe realizar una dieta estándar para reducir el colesterol, la cual debe continuarse con el tratamiento.

Debe administrarse una única dosis diaria en cualquier momento del día, cerca o lejos de las comidas.

Hipercolesterolemia (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (Fredrickson tipo IIa y IIb)

Se utiliza un rango de dosis entre 5 y 40 mg una vez por día.

La dosis se debe individualizar en cada caso, según los objetivos y la respuesta a la terapia. La dosis inicial recomendada es 10 mg por vía oral una vez al día. Una dosis inicial de 5 mg una vez al día, debe ser considerada en pacientes que requieren una reducción del colesterol LDL menos agresiva o en pacientes que presentan factores que predispongan a miopatía (ver PRECAUCIONES). En pacientes con hipercolesterolemia marcada (LDL-colesterol > 190 mg/dL), debe considerarse una dosis inicial de 20 mg. La dosis de 40 mg debe reservarse para pacientes que no logran cumplir los objetivos con dosis de 20 mg (ver PRECAUCIONES, Miopatías y Rabdomiolisis). Una vez iniciado el tratamiento, los niveles lipídicos plasmáticos deben evaluarse cada 2 o 4 semanas y la dosis reevaluada en función de los mismos.

Hipercolesterolemia familiar homocigota:

La dosis inicial recomendada es 20 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada es de 40 mg al día. La rosuvastatina debe administrarse en estos pacientes en forma conjunta a otra terapia hipolipemiente (por ej. aféresis de LDL) o si no está disponible.

Pacientes que reciben ciclosporina:

La dosis debe ser de 5 mg una vez al día (ver PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

Terapia conjunta con otros hipolipemiantes:

Los efectos de la rosuvastatina sobre el LDL-colesterol y el colesterol total se ven incrementados con el uso concomitante de resinas fijadoras de ácidos biliares.

En caso de uso concomitante con gemfibrozil, la dosis máxima recomendada por día es de 10 mg. (ver PRECAUCIONES).

Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min/1.73 m²) no hemodializados, la dosis inicial debe ser de 5 mg/día y no se debe exceder los 10 mg/día.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad reconocida a la rosuvastatina o a cualquiera de los componentes de este medicamento.

Enfermedad hepática activa, incluyendo la elevación persistente de las transaminasas séricas de origen desconocido.

La rosuvastatina se encuentra contraindicada durante el embarazo. La administración a mujeres en edad fértil, se realizará sólo cuando sea altamente improbable el embarazo y luego de informar debidamente sobre los riesgos potenciales para el feto. Si la paciente quedara embarazada, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato. Contraindicada durante la lactancia.

Generales:

Antes de iniciar el tratamiento, se debe intentar controlar la hipercolesterolemia con una adecuada dieta, ejercicio y pérdida de peso en el caso de pacientes obesos; deben tratarse las enfermedades subyacentes.

Generales para los pacientes:

Debe informarse a los pacientes sobre la conveniencia de reportar las siguientes manifestaciones durante el tratamiento: dolor muscular, aumento de sensibilidad o debilidad sin causa aparente, particularmente si se hallan acompañados de malestar o fiebre.

Enzimas hepáticas:

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, al igual que otros hipolipemiantes, han sido asociados a anomalías bioquímicas en la función hepática. En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas es transitoria y se resuelve luego de un tiempo de continuada la terapia o con una breve interrupción de la misma.

En el caso de una elevación de más de 3 veces el límite superior normal, los valores deberán ser monitoreados hasta su normalización y se procederá a reducir la dosis o interrumpir el tratamiento, según prescripción médica.

Se recomienda evaluar la función hepática: antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina, 3 meses luego de la iniciación o de la elevación de la dosis, y en forma periódica (por ej., cada 6 meses). La rosuvastatina debe ser administrada con precaución a pacientes que consumen importantes cantidades de alcohol y/o tienen antece-

dentos de enfermedad hepática en alguna oportunidad.

Miopatía y Rabdomiolisis:

La rosuvastatina y otras estatinas pueden causar mialgia sin complicaciones y miopatía. Con la administración de rosuvastatina en dosis de 80 mg/día se han informado raros casos de rabdomiolisis que estuvieron ocasionalmente relacionados con alteración aguda de la función renal, secundaria a mioglobinuria. Todos los casos mejoraron con la interrupción del tratamiento. La determinación de creatinfosfoquinasa (CPK) sérica brinda información sobre la presencia de miopatía. Los factores que predisponen a los pacientes que reciben inhibidores de la HMG-CoA a padecer miopatía incluyen: edad avanzada (≥ 65 años), hipotiroidismo e insuficiencia renal; en estos casos se debe tener precaución al administrar rosuvastatina.

Debe informarse a los pacientes sobre la conveniencia de reportar las siguientes manifestaciones durante el tratamiento: dolor muscular, aumento de sensibilidad o debilidad sin causa aparente, particularmente si se hallan acompañados de malestar o fiebre.

En caso de marcada elevación de la CPK o ante el diagnóstico o sospecha de miopatía, el tratamiento debe ser discontinuado.

Se ha informado un aumento del riesgo de miopatía durante la combinación de rosuvastatina con otros hipolipemiantes o con ciclosporina. En el caso de la combinación con fibratos o ácido nicotínico debe tenerse en cuenta el beneficio, en función de los potenciales riesgos. El uso concomitante con gemfibrozil, en general debe evitarse.

No debe administrarse a pacientes con cuadros agudos o serios que sugieran miopatía o con condiciones que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis (por ej.: sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismos, convulsiones, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos severos).

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:

En estudios de carcinogénesis efectuados en ratas con dosis de 2, 20, 60 y 80 mg/kg/día por vía oral, la incidencia de pólipos de estroma uterino se incrementó de manera significativa a dosis de 80 mg/kg/día de exposición sistémica, 20 veces la exposición sistémica en humanos a dosis de 40 mg/día, según el AUC. No se observó incremento de la incidencia a dosis menores.

En estudios realizados en ratones con dosis de 10, 60 y 200 mg/kg/día se observó un incremento en la incidencia de adenoma/carcinoma hepatocelular con dosis de 200 mg/kg/día de exposición sistémica, 20 veces la exposición en humanos con dosis de 40 mg/día, según el AUC. No se observó incremento de la incidencia a dosis menores. En estudios realizados en testículos de perros con rosuvastatina en dosis de 30 mg/kg/día durante un mes, se observaron células gigantes espermáticas. En estudios realizados con monos durante 6 meses con dosis de 30 mg/kg/día se encontraron células gigantes espermáticas y vacuolización del epitelio de los túbulos seminíferos. La exposición en perros y monos fue 20 y 10 veces mayor, respectivamente, a la exposición en humanos a dosis de 40 mg/día, basado en comparaciones de la superficie de área corporal.

Embarazo:

La rosuvastatina se encuentra contraindicada en embarazadas o pacientes que planean estarlo. No se ha establecido la seguridad de este medicamento en mujeres embarazadas.

Lactancia:

No se sabe si la rosuvastatina es excretada en leche materna. Debido a que una gran cantidad de drogas son excretadas por esta vía, la rosuvastatina esta contraindicada durante la lactancia.

Uso pediátrico:

Existen antecedentes limitados de uso de la rosuvastatina en niños mayores de 8 años con hipercolesterolemia familiar homocigota, pero no se han establecido su seguridad y su eficacia en niños en forma sistemática. El uso de rosuvastatina no está recomendado en niños.

Geriatría:

En estudios clínicos, no se produjeron diferencias relacionadas con la edad en los perfiles de eficacia y seguridad de la rosuvastatina.

Interacciones:

Citocromo P450: se ha demostrado que la rosuvastatina es un pobre sustrato del citocromo P450 3A4. Por tal motivo, son improbables las interacciones resultantes del metabolismo mediado por el citocromo P450 3A4.

Ciclosporina: se ha reportado un aumento del C_{máx} y el AUC de la rosuvastatina, de 11 y 7 veces, respectivamente durante el tratamiento concomitante con ciclosporina. No se observó alteración de la concentración plasmática de la ciclosporina.

Anticoagulantes orales: como sucede con otras estatinas, el comienzo del tratamiento o el aumento de la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados con anticoagulantes orales (por ej.: warfarina) puede resultar en un aumento del tiempo de protrombina. Por el contrario la discontinuación o la disminución de la dosis puede inducir una disminución de dichos valores. En estas situaciones se recomienda el control del tiempo de protrombina.

Gemfibrozil: como sucede con otras estatinas, se ha informado un aumento de 2 veces la concentración máxima y el AUC de la rosuvastatina durante el uso concomitante con gemfibrozil.

Antídotos: se ha informado una disminución del 54% de la concentración plasmática de rosuvastatina al administrarla simultáneamente con una suspensión de hidróxido de aluminio y magnesio. Esta interacción se resolvió con la administración del antídoto 2 horas después de la rosuvastatina.

Eritromicina: se informó que la administración simultánea de eritromicina produjo una disminución del 30% de la concentración máxima y del 20% del AUC de la rosuvastatina, probablemente por