

# BILIP®

## ROSUVASTATINA 10 mg y 20 mg

### Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

#### FORMULA CUALITATIVA

##### Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica).....10 mg  
Excipientes: Lactosa CD, Dióxido de silicio coloidal, Almidón de maíz 1500, Poloxamer 188, Estearato de magnesio, Oxido de hierro rojo, Opadry II HP 85 F28751 .....c.s.p.

##### Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica).....20 mg  
Excipientes: Lactosa CD, Dióxido de silicio coloidal, Almidón de maíz 1500, Poloxamer 188, Estearato de magnesio, Oxido de hierro rojo, Opadry II HP 85 F28751 .....c.s.p.

#### ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la HMG-CoA reductasa.  
Código ATC: C10AA07

#### INDICACIONES

##### Hiperlipidemia y Dislipemia mixta:

Rosuvastatina está indicada como terapia conjunta con la dieta para reducir el aumento de colesterol total, colesterol LDL (LDL-c), ApoB, colesterol no HDL y triglicéridos, y para aumentar el colesterol HDL (HDL-c) en pacientes adultos con hiperlipidemia o dislipemia mixta. Los agentes que alteran los lípidos deben ser usados junto a una dieta restrictiva en grasas saturadas y colesterol cuando responden inadecuadamente a la dieta y a las intervenciones no farmacológicas.

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

Rosuvastatina se emplea junto con la dieta para reducir el colesterol total, LDL-c, y los niveles de ApoB en niños y niñas adolescentes (de al menos un año post-menarca) de 10 a 17 años de edad con hipertrigliceridemia familiar heterocigota, si después un tratamiento con dieta adecuada aparecen los siguientes parámetros: LCD-c mayor a 190 mg/dl o 160 mg/dl y hay un antecedente familiar positivo de enfermedad cardiovascular prematura (ECP) o dos o más factores de riesgo.

##### Hipertrigliceridemia:

Rosuvastatina está indicada en conjunto con la dieta, para el tratamiento en pacientes adultos con hipertrigliceridemia.

##### Disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia tipo III):

Rosuvastatina está indicada en conjunto con la dieta, para el tratamiento en pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III).

##### Hipercolesterolemia familiar homocigota:

Rosuvastatina está indicada en la terapia conjunta con otros tratamientos hipolipemiantes (Ej. aféresis de LDL) o sólo si otros tratamientos son inapropiados para reducir LDL-c, colesterol total, y Apo B en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigota.

##### Disminución de la progresión de la aterosclerosis:

Rosuvastatina está indicada junto a la dieta, para disminuir la progresión de la aterosclerosis en pacientes adultos como parte de una estrategia de tratamiento para disminuir el colesterol total y LDL-c a niveles basales.

##### Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular:

En individuos sin evidencia clínica de enfermedad coronaria, pero con un aumento en el riesgo cardiovascular basado en hombres de 50 años o más y en mujeres de 60 años o más, proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) mayor o igual a 2mg/l, y ante la presencia de al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional como es la hipertensión, disminución de HDL-c, fumar, o un antecedente familiar de enfermedad coronaria prematura, Rosuvastatina está indicada para:  
– Reducir el riesgo de accidentes cerebro vasculares.  
– Reducir el riesgo de infarto de miocardio.  
– Reducir el riesgo de procesos de revascularización arterial.

##### Limitaciones de uso:

Rosuvastatina no ha sido estudiada en las dislipemias Fredrickson tipo I y V.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Mecanismo de acción:

La Rosuvastatina 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-metilglutarilo en mevalonato, un precursor para el colesterol. Estudios *in vivo* en animales, y estudios *in vitro* en células animales y humanas han mostrado que Rosuvastatina tiene una alta absorción y selectividad en el hígado, el órgano blanco para reducir colesterol. Estudios *in vivo* e *in vitro* mostraron que Rosuvastatina produce efectos en la modificación de lípidos de dos maneras. Primero, aumentando la cantidad de receptores LDL hepáticos sobre la superficie celular, mejorando la captación y catabolismo de LDL. Segundo, inhibiendo la síntesis hepática de VLDL, por lo cual reduce la cantidad total de partículas VLDL y LDL.

##### Farmacocinética:

**Absorción:** En estudios clínicos farmacológicos en hombres, el pico de concentración plasmática de Rosuvastatina fue alcanzado a las 3 a 5 horas posteriores a la dosis oral. Los parámetros  $C_{max}$  y AUC aumentan en proporción a la dosis de Rosuvastatina.

La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 20%. La administración con alimentos no tuvo efectos sobre la biodisponibilidad. Tampoco difiere tras la administración del fármaco por la noche o por la mañana.

Tabla 2. Efectos de la exposición sistémica a Rosuvastatina coadministrada con otras drogas.

Régimen de dosis de Rosuvastatina	Fármaco coadministrado			
	Nombre y dosis	Rango promedio (razón con y sin coadministración de la droga) Sin efecto=1,0	Cambio en el AUC	Cambio en la $C_{min}$
40 mg/día por 10 días	Warfarina <sup>1</sup> 25 mg en única dosis	R-Warfarina 1,0 (1,0-1,1) <sup>2</sup> S-Warfarina 1,1 (1,0-1,1) <sup>2</sup>	R-Warfarina 1,0 (0,9-1,0) <sup>2</sup> S-Warfarina 1,1 (0,9-1,1) <sup>2</sup>	
40 mg/día por 12 días	Digoxina 0,5 mg en única dosis.	1,0 (0,9-1,2) <sup>2</sup>	1,0 (0,9-1,2) <sup>2</sup>	
40 mg/día por 28 días	Anticonceptivos orales (etinil estradiol 0,035 mg y norgestrel 0,180, 0,215 y 0,250 mg)/día por 21 días	EE 1,3 (1,2-1,3) <sup>2</sup> NG 1,3 (1,3-1,4) <sup>2</sup>	EE 1,3 (1,2-1,3) <sup>2</sup> NG 1,2 (1,1-1,3) <sup>2</sup>	

EE= etinil estradiol ; NG=norgestrel

<sup>1</sup>Efectos farmacodinámicos de significancia clínica

<sup>2</sup>Rango promedio con 90% CI (con/sin coadministración de la droga; por ejemplo:

1= sin cambios,

0,7= disminución del 30%, 11= aumenta 11 veces la exposición).

**Insuficiencia renal:** La enfermedad renal leve a moderada no tuvo influencia sobre la concentración plasmática de la Rosuvastatina. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia severa ( $CL_{CR} < 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) que no reciben hemodiálisis presentaron un aumento de 3 veces la concentración plasmática en comparación con los voluntarios sanos.

**Hemodiálisis:** La concentración plasmática de Rosuvastatina en pacientes con hemodiálisis crónica fue aproximadamente mayor al 50% comparado con sujetos voluntarios sanos con función renal normal.

**Insuficiencia hepática:** En pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica, la concentración plasmática de Rosuvastatina fue modestamente elevada.

En pacientes con enfermedad Child-Pugh A, la  $C_{max}$  y la biodisponibilidad fueron incrementadas en un 60% y un 5% respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal. En pacientes con enfermedad Child-Pugh B, la  $C_{max}$  y la biodisponibilidad fueron aumentando un 100% y 21% respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal.

##### Farmacogenómica:

La susceptibilidad de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina, implica OATP1B1 y otras proteínas transportadoras. Mayores concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina se han reportado en muy pequeños grupos de pacientes (de 3 a 5) que tienen dos alelos de función reducida del gen que codifica OATP1B1 (SLCO1B1 521T> C). La frecuencia de este genotipo (es decir, SLCO1B1 521 C/C) es generalmente menor que 5% en los grupos raciales/étnicos. El impacto de este polimorfismo en la eficacia y/o seguridad de Rosuvastatina no se ha establecido claramente. Las dosis se deben ajustar de acuerdo a la respuesta y tolerabilidad de los pacientes.

#### POSOLOGIA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

El rango de dosis para Rosuvastatina es de 5 a 40 mg por vía oral, una vez al día. La dosis inicial habitual es de 10 a 20 mg.

Rosuvastatina se puede administrar como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos. El comprimido recubierto debe ser tragado por completo.

Al iniciar el tratamiento con Rosuvastatina o cambiando a otra terapia con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, primero debe administrarse la dosis inicial apropiada de Rosuvastatina, y sólo entonces ajustarla según la respuesta del paciente y el objetivo de la terapia individualizada.

Después del inicio o durante el ajuste de Rosuvastatina, los niveles de lípidos deben ser analizados dentro de 2 a 4 semanas y ajustar la dosis acorde al mismo.

La dosis de 40 mg de Rosuvastatina debe ser utilizado sólo para aquellos pacientes que no han alcanzado su meta de LDL-c con la utilización de la dosis de 20 mg.

##### Hipercolesterolemia familiar heterocigota en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad):

El rango de dosis normal de Rosuvastatina es de 5 a 20 mg/día; la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día (las dosis mayores a 20 mg no han sido estudiados en esta población de pacientes). Las dosis deben individualizarse de acuerdo con el objetivo de la terapia. Estos ajustes deben realizarse a intervalos de 4 semanas o más.

##### Hipercolesterolemia familiar homocigota:

La dosis de inicio recomendada es de 20 mg una vez al día. La respuesta a la terapia debe ser estimada por pre-aféresis de los niveles de LDL-c.

##### Dosaje en pacientes asiáticos:

En pacientes asiáticos, la terapia de inicio considerada es de 5 mg de Rosuvastatina una vez al día, debido al aumento en las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina. El aumento de la exposición sistémica, debe ser considerado cuando se tratan pacientes asiáticos en los que no se comprobó adecuadamente a dosis de hasta 20 mg/día.

##### Uso con terapia concomitante:

**Pacientes que toman ciclosporina:**

La dosis de Rosuvastatina no debe exceder los 5 mg al día.

**Pacientes que toman gemfibrozil:**

Iniciar la terapia con 5 mg por día de Rosuvastatina. La dosis de Rosuvastatina no debe exceder los 10 mg al día.

**Distribución:** El volumen medio de distribución en estado estacionario de Rosuvastatina es aproximadamente 134 litros. Rosuvastatina se une en un 88% a proteínas del plasma, principalmente a la albúmina. Esta unión es reversible e independiente de la concentración plasmática.

**Metabolismo:** La Rosuvastatina no es metabolizada ampliamente; aproximadamente 10 % de la dosis radiomarcada es recuperada como metabolito.

El mayor metabolito es el N-desmetilo, que es formado principalmente por el citocromo P450/2C9, y estudios *in vitro* han demostrado que el N-desmetilo tiene actividad aproximadamente desde 1/6 hasta 1/2 de la actividad inhibidora de HMG-CoA reductasa del compuesto original.

**Excreción:** Luego de la administración oral, la Rosuvastatina y sus metabolitos son excretados primariamente en las heces (90%). La eliminación media ( $t_{1/2}$ ) de Rosuvastatina es aproximadamente 19 horas. Luego de una dosis intravenosa, aproximadamente el 28% de la eliminación total corporal fue por vía renal, y el 72% vía hepática. Rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras que incluye el transportador hepático de captación de aniones orgánicos-poliproteína transportadora 1B1 (OATP1B1) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de Rosuvastatina con medicación que es inhibidora de estas proteínas transportadoras (por ejemplo: ciclosporina, ciertos inhibidores de proteasa de VIH) pueden aumentar la concentración plasmática de Rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía. Se recomienda consultar la información relevante del producto cuando se considere la administración de cada producto junto con Rosuvastatina.

Tabla 1. Efecto en la exposición sistémica por la coadministración de drogas con Rosuvastatina.

Coadministración de drogas y régimen de dosis	Rosuvastatina			
	Dosis (mg) <sup>1</sup>	Rango promedio (razón con y sin coadministración de la droga) Sin efecto=1,0	Cambio en la AUC	Cambio en la $C_{min}$
Ciclosporina - Dosis requerida (75 mg-200 mg 2 veces por día).	10 mg/día por 10 días	7,1 <sup>2</sup>	11 <sup>2</sup>	
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg/día por 8 días).	10 mg	3,1 <sup>2</sup>	7 <sup>2</sup>	
Simeprevir (150 mg/día por 7 días).	10 mg, dosis única	2,8 <sup>2</sup> (2,3-3,4) <sup>3</sup>	3,2 <sup>2</sup> (2,6-3,9) <sup>3</sup>	
Lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg, 2 veces por día) por 17 días.	20 mg/día por 17 días	2,1 <sup>2</sup> (1,7-2,6) <sup>3</sup>	5 <sup>2</sup> (3,4-6,4) <sup>3</sup>	
Gemfibrozil 600 mg, 2 veces por día, por 7 días.	80 mg	1,9 <sup>2</sup> (1,6-2,2) <sup>3</sup>	2,2 <sup>2</sup> (1,8-2,7) <sup>3</sup>	
Eltrombopag 75 mg/día por 5 días.	10 mg	1,6 (1,4-1,7) <sup>3</sup>	2 (1,8-2,3) <sup>3</sup>	
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces por día, 7 días	10 mg/día por 7 días	1,5 (1,0-2,1) <sup>3</sup>	2,4 (1,6-3,6) <sup>3</sup>	
Tipranavir/ritonavir (500 mg/200mg 2 veces por día por 11 días	10 mg	1,4 (1,2-1,6) <sup>3</sup>	2,2 (1,8-2,7) <sup>3</sup>	
Dronedarone 400 mg dos veces por día.	10 mg	1,4		
Itraconazol 200 mg/día, por 5 días	10 mg o 80 mg	1,4 (1,2-1,6) <sup>3</sup> 1,3 (1,1-1,4) <sup>3</sup>	1,4 (1,2-1,5) <sup>3</sup> 1,2 (0,9-1,4) <sup>3</sup>	
Ezetimibe 10 mg/día, por 14 días.	10 mg/día por 14 días	1,2 (0,0-1,6) <sup>3</sup>	1,2 (0,9-1,4) <sup>3</sup>	
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dos veces/día por 7 días	10 mg	1,1	1,5	
Fenofibrato 67 mg/3 veces por día, por 7 días	10 mg	↔	1,2 (1,1-1,3) <sup>3</sup>	
Rifampicina 450 mg/día, por 7 días.	20 mg	↔		
Antiácido con hidróxido de aluminio y magnesio. Administrados simultáneamente Administrados con 2 hs de diferencia	40 mg 40 mg	0,5 <sup>2</sup> (0,4-0,5) <sup>3</sup> 0,8 (0,7-0,9) <sup>3</sup>	0,5 <sup>2</sup> (0,4-0,6) <sup>3</sup> 0,8 (0,7-1,0) <sup>3</sup>	
Ketoconazol 200 mg, dos veces por día por 7 días.	80 mg	1,0 (0,8-1,2) <sup>3</sup>	1,0 (0,7-1,3) <sup>3</sup>	
Fluconazol 200 mg/día por 11 días.	80 mg	1,1 (1,0-1,3) <sup>3</sup>	1,1 (0,9-1,4) <sup>3</sup>	
Eritromicina 500 mg cuatro veces por día por 7 días.	80 mg	0,8 (0,7-0,9) <sup>3</sup>	0,7 (0,5-0,9) <sup>3</sup>	

<sup>1</sup>Dosis única a menos que se indique lo contrario.

<sup>2</sup>Significancia clínica.

<sup>3</sup>Rango promedio con 90% CI (con/sin coadministración de la droga; por ejemplo:

1=no hay cambio, 0,7= disminución del 30%, 11= aumenta 11 veces la exposición).

**Pacientes que toman atazanavir y ritonavir, lopinavir y ritonavir, o simeprevir:** Iniciar la terapia con 5 mg por día de Rosuvastatina. La dosis de Rosuvastatina no debe exceder los 10 mg al día.

**Dosaje en pacientes con insuficiencia renal severa:**

En pacientes con insuficiencia renal severa ( $CL_{CR} < 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) sin hemodiálisis, la dosis de Rosuvastatina debe empezar con 5mg una vez al día y sin exceder los 10 mg al día.

#### CONTRAINDICACIONES

Rosuvastatina está contraindicada en las siguientes condiciones:

– Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este producto. Las reacciones de hipersensibilidad que se han reportado con Rosuvastatina incluyen rash, prurito, urticaria y angioedema.

– Pacientes con enfermedad hepática activa, la cual incluye niveles de transaminasas hepática persistentemente elevadas.

– Mujeres embarazadas o con posibilidad de estar embarazadas. Dado que los inhibidores de la reductasa HMG-CoA disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias activas derivadas del colesterol, Rosuvastatina puede producir daño fetal cuando se administra en embarazadas. Además, no hay beneficios aparentes de la terapia durante el tratamiento, y la seguridad de la mujer embarazada aún no se ha establecido. Si las pacientes se embarazan bajo tratamiento con esta droga, las pacientes deben considerar el potencial riesgo al feto y la ausencia de beneficios clínicos conocidos al continuar usándolo durante el embarazo.

– Lactancia. Dado que otras drogas de esta clase atraviesan leche materna y los inhibidores de la reductasa HMG-CoA tienen el potencial para causar serias reacciones adversas en lactantes, la mujer que requiera el uso de Rosuvastatina debe ser advertida sobre no amamantar.

#### ADVERTENCIAS

##### Efectos en el músculo esquelético:

**Han sido reportados casos de miopatía y rabdomiolisis con falla renal aguda secundaria a mioglobinuria cuando se utilizan inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina. Estos riesgos pueden ocurrir a cualquier dosis, pero aumentan a dosis mayores (40 mg).**

La Rosuvastatina debe ser prescrita con precaución en pacientes con factores predisponentes a miopatía (Ej. Mayores de 65 años, tratamiento inadecuado de hipotiroidismo, falla renal).

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con Rosuvastatina puede aumentar con la coadministración con otras terapias hipolipemiantes (fibratos o niacina), gemfibrozil, ciclosporina, atazanavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, o simeprevir. Se han reportado casos de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, en la terapia de inhibidores de HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina, coadministrada con colchicina y deben tomarse precauciones cuando se prescribe Rosuvastatina con colchicina.

Rosuvastatina debe ser interrumpida si hay aumentos marcados en los niveles de creatinquinasa o si se diagnostica o sospecha miopatía. La terapia con Rosuvastatina debe suspenderse temporalmente en cualquier paciente con una seria condición aguda sugestiva de miopatía o con posibilidades de desarrollar una falla renal secundaria a rabdomiolisis (ej. sepsis, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, trauma, metabolismo severo y desórdenes metabólicos y electrolíticos o convulsiones incontrolables).

Ha habido raros reportes de miopatía necrotizante con mediación inmunológica (MNM), una miopatía autoinmune asociada al uso de estatinas. MNM se caracteriza por: debilidad muscular proximal y aumento de la creatin quinasa sérica (CPK), la cual persiste a pesar de discontinuar el tratamiento con estatinas; las biopsias de músculo muestran miopatía necrotizante sin inflamación significativa, que mejora con agentes inmunosupresivos. Todos los pacientes deben reportar inmediatamente a sus médicos si presentan dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, particularmente si se acompaña con malestar o fiebre, o si los signos y síntomas musculares persisten luego de discontinuar la Rosuvastatina.

##### Proteinuria y hematuria:

En estudios clínicos, se observó que los pacientes tratados con Rosuvastatina tenían proteinuria positiva (tira reactiva) y hematuria microscópica. Estos descubrimientos fueron más frecuentes en pacientes que tomaban Rosuvastatina 40 mg comparado con dosis menores de Rosuvastatina o en comparación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, aunque generalmente fue transitorio y no se asoció con el empeoramiento de la función renal. Además, el significado clínico de estos descubrimientos es desconocido. Debe considerarse la reducción de la dosis en pacientes tratados con Rosuvastatina con una proteinuria inexplicable y/o hematuria en test urinarios de rutina.

##### Efectos endocrinológicos:

Se han reportado aumentos en HbA1c y niveles de glucosa sérica en ayunas, ante la terapia con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina.

En base a estudios clínicos con Rosuvastatina, en algunos casos estos aumentos pueden exceder el umbral para el diagnóstico de la diabetes mellitus. Aunque estudios clínicos han demostrado que la Rosuvastatina sola no reduce las concentraciones basales de cortisol plasmático o altera la reserva adrenal, deben tomarse precauciones si se administra concomitantemente la Rosuvastatina con drogas que parecen disminuir los niveles o actividad de las hormonas esteroideas endógenas como son el ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

#### PRECAUCIONES

##### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

##### Uso concomitante con anticoagulantes cumarínicos:

Deben tomarse precauciones en la coadministración con Rosuvastatina, porque la Rosuvastatina potencia el efecto anticoagulante de tipo cumarínico, prolongando el tiempo de protrombina/relación normalizada internacional (RIN).

En los pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y Rosuvastatina concomitantemente, RIN debe ser determinado antes de comenzar la terapia con Rosuvastatina y con una frecuencia suficiente durante la terapia temprana, para asegurar que no ocurren alteraciones significativas de RIN.

##### Gemfibrozil:

Gemfibrozil aumentó significativamente la concentración de Rosuvastatina. Debido a un aumento del riesgo observado de miopatía/rabdomiolisis, la terapia combinada con Rosuvastatina y gemfibrozil debe evitarse. El uso

concomitante de Rosuvastatina y gemfibrozil produjo un aumento de 2 veces en la  $C_{max}$  y AUC de la Rosuvastatina.

#### **Ciclosporina:**

Ciclosporina aumenta la concentración de Rosuvastatina 7 veces. Por lo tanto, en pacientes que toman ciclosporina la dosis de Rosuvastatina no debe exceder de 5 mg una vez al día.

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

La coadministración de Rosuvastatina con ciertos inhibidores de la proteasa tiene distintos efectos sobre la exposición de Rosuvastatina. Simeprevir, que es un inhibidor de la proteasa en el virus de hepatitis C, o combinación de atazanavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir, que son inhibidores de la proteasa de VIH-1, incrementan la exposición a Rosuvastatina (AUC) hasta 3 veces. Para estos inhibidores de la proteasa, la dosis de Rosuvastatina no debe exceder los 10 mg diarios. La combinación de fosamprenavir/ritonavir o tipranavir/ritonavir, que son inhibidores de la proteasa para VIH-1, no produce cambios o produce pequeños cambios en la exposición a Rosuvastatina. Se debe tener precaución cuando Rosuvastatina es coadministrado con inhibidores de proteasa.

#### **Anticoagulantes cumarínicos:**

Rosuvastatina aumenta significativamente el RIN en pacientes que utilizan anticoagulantes cumarínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra anticoagulantes cumarínicos junto con Rosuvastatina, el RIN debe ser determinado antes de comenzar el tratamiento con Rosuvastatina y con suficiente frecuencia durante el tratamiento temprano para asegurar que no se produzca alteración significativa del RIN.

#### **Niacina:**

Puede aumentar el riesgo de que ocurran efectos en músculo esquelético cuando Rosuvastatina es utilizado en combinación con modificadores de dosis de lípidos como Niacina ( $\geq 1$  g/día); Se debe tener precaución cuando se prescribe con Rosuvastatina.

#### **Fenofibrato:**

Cuando Rosuvastatina fue coadministrado con fenofibrato, no se observó aumento en la concentración de Rosuvastatina o fenofibrato con significancia clínica. Como es sabido el riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de HMG-CoA reductasa aumenta con el uso concomitante de fenofibrato, se debe tener precaución cuando se prescribe fenofibrato con Rosuvastatina.

#### **Colchicina:**

Han sido reportados casos de miopatía, incluso rabdomiólisis, con inhibidores de HMG-CoA reductasa, que incluyen Rosuvastatina, coadministrada con colchicina, y se debe tener precaución cuando se prescribe Rosuvastatina con colchicina.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:**

En la semana 104 de un estudio de carcinogenicidad a dosis de 2, 20, 60 o 80 mg/kg/día por sonda oral, la incidencia de pólipos de estroma uterino fue significativamente mayor en hembras con concentración sistémica de 80 mg/kg/día. 20 veces la concentración humana de 40 mg/día basada en la AUC. A bajas dosis no fue observado aumento en la incidencia de pólipos. En la semana 107 del estudio de carcinogenicidad los ratones que recibieron 10, 60, 200 mg/kg/día por sonda oral, el aumento en la incidencia de adenoma/carcinoma hepatocelular fue observado a los 200 mg/kg/día de exposición sistémica, 20 veces la concentración humana de 40 mg/día basada en la AUC. Un aumento de la incidencia de tumores hepatocelular no fue observada en menores dosis.

Rosuvastatina no fue mutagénica ni clastogénica con o sin activación metabólica en el test de Ames con *Salmonella Typhimurium* y *Escherichia Coli*, el ensayo de linfoma en ratón, y el ensayo de aberración cromosómica en células de pulmón en hámster de la china. La prueba de micronúcleos de ratón *in vivo* fue negativa para Rosuvastatina.

En estudios de fertilidad en ratas con sonda oral en dosis de 5, 15, 50 mg/kg/día, los machos fueron tratados durante 9 semanas antes y durante el apareamiento; las hembras fueron tratadas 2 semanas antes y durante el apareamiento hasta el día de gestación 7. No se observaron efectos de fertilidad a 50 mg/kg/día (a exposición sistémica de más de 10 veces la exposición humana de 40 mg/día basado en el AUC). En testículos de perros tratados con Rosuvastatina de 30 mg/kg/día por un mes, se observaron células espermáticas gigantes. Las células espermáticas gigantes fueron observadas en monos después de 6 meses de tratamiento a 30 mg/kg/día con vacuolización del epitelio de los túbulos seminíferos. La concentración en el perro fue de 20 veces y en el mono de 10 veces mayor que la concentración humana de 40 mg/día basada en el área superficial corporal. Resultados similares han sido observados con otros fármacos de esta clase.

#### **Desarrollo embrio fetal:**

Rosuvastatina atraviesa la placenta y es encontrada en el tejido fetal y líquido amniótico en un 3% y 20%, respectivamente, de la concentración en plasma materno siguiendo la única dosis de 25 mg/kg a través de sonda oral en el día 16 de gestación en ratas. En conejos se observó mayor distribución en el tejido fetal (25% de la concentración en plasma materno) después de una única dosis a través de sonda oral de 1 mg/kg en el día 18 de gestación. En ratas hembras que recibieron por sonda oral dosis de 5, 15, 50 mg/kg/día de Rosuvastatina antes del apareamiento y hasta el día 7 post coito, los resultados fueron una disminución del peso corporal fetal (crías hembras) y el retraso en la osificación en la dosis máxima (concentración sistémica de 10 veces la concentración humana de 40 mg/día basada en la AUC). Las ratas preñadas que recibieron por sonda oral dosis de 2, 10, 50 mg/kg/día desde el día 7 de gestación hasta el día 21 de lactancia (destete), se produjo la disminución de la supervivencia de las crías en grupos que recibieron 50 mg/kg/día, la concentración sistémica  $\geq 12$  veces la concentración humana de 40 mg/día basada en el área superficial corporal. En conejas preñadas que recibieron dosis de 0,3, 1 y 3 mg/kg/día a través de sonda oral desde el día 6 de gestación hasta el día 18 de lactancia (destete), concentraciones equivalentes a la concentración humana de 40 mg/día basada en el área corporal superficial, se observa disminución de la viabilidad fetal y mortalidad materna.

6,8 % tenían más de 75 años de edad. No se observaron diferencias sobre la seguridad y eficacia entre estos sujetos y sujetos jóvenes. Otro reporte clínico no mostró diferencias en la respuesta entre pacientes mayores y pacientes jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores. Los pacientes mayores tienen alto riesgo de miopatía y la Rosuvastatina debe ser prescrita con precaución en estos pacientes.

#### **Empleo en insuficiencia renal:**

La concentración de Rosuvastatina no es influenciada por insuficiencia renal leve a moderada ( $CL_{cr} \geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>); Sin embargo, la concentración a Rosuvastatina se incrementa de forma clínicamente significativa en pacientes con insuficiencia renal severa que no reciben hemodiálisis. La dosis de Rosuvastatina debe ser ajustada en pacientes con insuficiencia renal severa ( $CL_{cr} < 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) que no requieren hemodiálisis.

#### **Empleo en insuficiencia hepática:**

Rosuvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir aumentos persistentes inexplicables en las transaminasas. Se sabe que la enfermedad hepática crónica por alcohol aumenta la exposición a Rosuvastatina. Rosuvastatina debe ser usado con precaución en estos pacientes.

#### **Enzimas hepáticas:**

Antes de iniciar el tratamiento con Rosuvastatina, es recomendable realizar pruebas de enzimas hepáticas, y también si aparecen signos o síntomas de daño hepático.

Han sido reportados aumentos de las transaminasas séricas (SGOT o SGPT) cuando se usan inhibidores de HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina. En la mayoría de los casos, el aumento fue transitorio y se resolvió o mejoró al continuar el tratamiento o después de una breve interrupción en la terapia.

Hubo dos casos de ictericia, para los cuales no se pudo determinar la relación a la terapia con Rosuvastatina, que se resolvió luego de discontinuar la terapia. No hubo casos de falla hepática o enfermedad hepática irreversible en estos ensayos.

En un análisis conjunto de ensayos controlados con placebo, el aumento mayor de transaminasas séricas fue mayor a 3 veces el límite normal superior en 1,1 % de los pacientes que tomaban Rosuvastatina frente al 0,5% de los pacientes tratados con placebo.

#### **Población asiática:**

Los estudios farmacocinéticos han demostrado aumento de aproximadamente el doble de la concentración a Rosuvastatina en sujetos asiáticos cuando se compara con controles caucásicos. La dosis de Rosuvastatina debe ser ajustada en pacientes asiáticos.

#### **Post comercialización:**

Se han reportado casos raros de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo Rosuvastatina. Si durante el tratamiento con Rosuvastatina ocurre daño hepático serio con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia, la terapia debe ser interrumpida rápidamente. Rosuvastatina debe ser usada con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen historia de enfermedad hepática crónica. Una enfermedad hepática activa, que puede incluir una inexplicable persistencia de las transaminasas elevadas, es una contraindicación para el uso de Rosuvastatina.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas fueron discutidas en detalle en otras secciones del prospecto:

– Rabdomiólisis con mioglobinuria, falla renal aguda y miopatía (incluyendo miositis).

– Anormalidades de enzimas hepáticas.

En estudios clínicos con Rosuvastatina, se observaron los siguientes efectos adversos los cuales llevan a discontinuar el tratamiento:

– Mialgia  
– Dolor abdominal  
– Nauseas

Además, se reportaron las reacciones adversas más comunes (incidencia mayor o igual a 2%) ante el tratamiento con Rosuvastatina:

– Dolor de cabeza  
– Mialgia  
– Dolor abdominal  
– Astenia  
– Nauseas

#### **Pacientes pediátricos de 10 a 17 años:**

En la semana 12 de los ensayos clínicos en niños y niñas post menarca, el perfil de seguridad y tolerancia de Rosuvastatina 5 a 20 mg diarios fue generalmente similar al del placebo.

#### **Experiencia post marketing:**

Los siguientes efectos adversos han sido identificados luego de la aprobación de Rosuvastatina:

Artralgia, falla hepática fatal y no fatal, falla hepática, hepatitis, ictericia, trombocitopenia, depresión, desorden de sueño (insomnio y pesadillas), neuropatía periférica y ginecomastia. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal por exposición a la droga.

Se han reportado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada de frecuencia desconocida.

Se han reportado casos raros post marketing de deterioro cognitivo asociados con el uso de estatinas (por ejemplo: pérdida de la memoria, olvido, amnesia, deterioro de la memoria, confusión). Estos problemas cognitivos han sido reportados por todas las estatinas. Los reportes generalmente no son serios, y son reversibles luego de la suspensión del tratamiento, con tiempos variables para el inicio de los síntomas (1 día a años) y la resolución de los síntomas (mediana de 3 semanas).

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No existe un tratamiento específico en el caso de sobredosis, el paciente

Rosuvastatina no fue teratogénica en ratas a  $\leq 25$  mg/kg/día o en conejos a  $\leq 3$  mg/kg/día (concentraciones sistémicas equivalentes a la concentración humana de 40 mg/día basada en AUC o área corporal superficial, respectivamente).

#### **Toxicidad en el sistema nervioso central:**

En perros tratados con algunos de otros miembros de esta clase de drogas, han sido observadas lesiones vasculares en el sistema nervioso central, caracterizado por hemorragias perivasculares, edema e infiltración de células mononucleares en espacios perivasculares. Una droga química similar de esta clase produce degeneración del nervio óptico dosis-dependiente (degeneración Walleriana o fibras retinogenuculadas) en perros, a una dosis que produce niveles de la droga en plasma de 30 veces más altas que el nivel promedio del fármaco en humanos que tomaron la dosis más alta recomendada. En perras hembras sacrificadas al día 24 con dosis de 90 mg/kg/día por sonda oral (concentración sistémica de 100 veces la concentración humana de 40 mg/día basado en el AUC) se observó edema, hemorragia, y necrosis parcial en el intersticio del plexo coroideo. En perros tratados por 52 semanas a 6 mg/kg/día por sonda oral (concentración sistémica de 20 veces la concentración humana a 40 mg/día basada en AUC) fue observada opacidad corneal. Se observaron cataratas en perros tratados 12 semanas por sonda oral a 30 mg/kg/día (concentración sistémica de 60 veces la exposición humana a 40 mg/día basada en AUC). En perros tratados por 4 semanas a través de sonda oral a 90 mg/kg/día (concentración sistémica de 100 veces la concentración humana a 40 mg/día basada en AUC) fueron observados casos de displasia retinal y pérdida retinal. Durante el tratamiento de hasta un año dosis  $\leq 30$  mg/kg/día (concentración sistémica  $\leq 60$  veces la concentración humana de 40 mg/día basada en AUC) no revelaron resultados en la retina.

#### **Embarazo:**

Rosuvastatina está contraindicada en mujeres embarazadas o con posibilidad de estarlo. El colesterol sérico y triglicéridos aumentan durante un embarazo normal, y los productos del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal. La aterosclerosis es un proceso crónico y la interrupción de fármacos hipolipemiantes durante el embarazo puede tener poco impacto en los resultados a largo plazo del tratamiento de hiperlipidemia primaria. No hay estudios adecuados y bien controlados de Rosuvastatina en mujeres embarazadas.

Han sido reportado casos raros de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a inhibidores de HMG-CoA reductasa. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos prospectivos en mujeres expuestas a otro inhibidor HMG-CoA reductasa, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos, y muerte fetal no excedió el rango esperado en la población general. Sin embargo, este estudio sólo fue capaz de excluir 3 a 4 aumentos del riesgo de anomalías congénitas sobre la incidencia de base. En el 89% de los casos, el tratamiento farmacológico empezó antes del embarazo y cuando el embarazo fue identificado se interrumpió el tratamiento durante el primer trimestre.

Rosuvastatina atraviesa la placenta en ratas y conejos. En ratas, Rosuvastatina no fue teratogénica a la concentración sistémica equivalente a la dosis terapéutica humana de 40 mg/día. A 10-12 veces la dosis humana de 40 mg/día, hubo una disminución de la supervivencia de las crías, disminución del peso corporal fetal entre las crías hembras, y retraso en la dosificación. En conejos, decreció la viabilidad de las crías y aumentó la mortalidad materna a dosis equivalentes a la dosis humana de 40 mg/día. Rosuvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando Rosuvastatina, la paciente debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto y la falta de beneficio clínico conocido con el uso continuo durante el embarazo.

#### **Lactancia:**

No se sabe si Rosuvastatina es excretada por la leche materna, pero una pequeña cantidad de otros fármacos de esta clase sí se excreta a través de la leche materna. En ratas, la concentración de Rosuvastatina en leche materna es tres veces más alta que en el plasma; Sin embargo, los niveles en la leche materna animal pueden no reflejar con precisión los niveles en la leche materna humana. Debido a que otros fármacos de esta clase pasan a través de la leche materna humana y debido a que los inhibidores de HMG-CoA reductasa tienen un potencial para causar serias reacciones adversas en lactantes, las mujeres que requieran tratamiento con Rosuvastatina deben ser advertidas de no amamantar a sus bebés.

#### **Empleo en pediatría**

La seguridad y efectividad de Rosuvastatina en pacientes de 10 a 17 años con hipercolesterolemia heterocigota familiar fueron evaluadas en un ensayo clínico controlado de 12 semanas de duración seguido de 40 semanas de exposición abierta. Los pacientes tratados con 5 mg, 10 mg y 20 mg diarios de Rosuvastatina tuvieron un perfil de reacciones adversas en general similares a la de los pacientes que tomaron placebo. A pesar de que no todas las reacciones adversas identificadas en la población adulta han sido observadas en ensayos clínicos de pacientes niños y adolescentes, las mismas advertencias y precauciones para adultos deben ser consideradas para los niños y adolescentes. No se detectó efecto de Rosuvastatina sobre el crecimiento, peso, IMC (índice de masa corporal), o maduración sexual en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad). Mujeres adolescentes deben ser aconsejadas sobre métodos anticonceptivos apropiados mientras estén en tratamiento con Rosuvastatina. Rosuvastatina no ha sido estudiada en ensayos clínicos controlados con participación de pacientes prepúberes o pacientes menores de 10 años. No se han estudiado dosis mayores a 20 mg en la población pediátrica.

En niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigota la experiencia es limitada a 8 pacientes (a partir de 8 años de edad).

En un estudio farmacocinético, 18 pacientes (9 niños y 9 niñas) de 10 a 17 años con Hipercolesterolemia familiar heterocigota recibieron dosis orales simples y múltiples de Rosuvastatina.  $C_{max}$  y AUC de Rosuvastatina fueron similares a los valores observados en sujetos adultos administrando las mismas dosis.

#### **Empleo en ancianos**

En un estudio realizado el 31% de los pacientes tenían más de 65 años y el

debe tratarse sintomáticamente y se deben instituir medidas de soporte según sea necesario. La hemodiálisis no aumenta significativamente el lavado de Rosuvastatina.

#### **Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación, 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.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia**  
[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

#### **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 14, 28, 30, 56, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivo.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a una temperatura inferior a 30°C, en su envase original.

#### **MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

Medicamento autorizado por el ministerio de salud de la nación. Certificado N° 52.935.

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519.

Parque Industrial Pilar - Buenos Aires.

Director Técnico: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 05/07/2016



Laboratorios RICHMOND



Este Medicamento es Libre de Gluten