

ROSUVASTATINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica equivalente a Rosuvastatina base	10 mg	20mg
Excipientes	C.S.	C.S.

2. INFORMACIÓN CLÍNICA

2.1 Indicaciones terapéuticas

Hiperlipidemia y dislipidemia mixta

La rosuvastatina está indicada como tratamiento adyuvante a la dieta para reducir el colesterol-total, colesterol-LDL, ApoB, colesterol- no HDL y los triglicéridos elevados y aumentar el colesterol-HDL en pacientes adultos con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta. Se deben emplear agentes reductores de lípidos además de una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol cuando la respuesta a la dieta y a las intervenciones no farmacológicas solas no haya sido adecuada.

Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH)

Junto con la dieta para reducir los niveles de colesterol (C) total, C-LDL y ApoB en adolescentes de ambos sexos, y en adolescentes del sexo femenino al menos 1 año después de la menarquia, en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia heterocigota familiar si después de una adecuada terapia dietética los siguientes resultados están presentes: C-LDL > 190 mg/dL o > 160 mg/dL y hay una historia familiar positiva de enfermedad cardiovascular prematura (ECV), o dos o más factores de riesgo de ECV.

Hipertrigliceridemia

La rosuvastatina está indicada como terapia adyuvante a la dieta para el tratamiento de los pacientes adultos con hipertrigliceridemia.

Disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo III)

La rosuvastatina está indicada como un adyuvante a la dieta para el tratamiento de los pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo III).

Hipercolesterolemia familiar homocigota

La rosuvastatina está indicada como tratamiento adyuvante a otros tratamientos reductores de lípidos (por ejemplo, aféresis de LDL) o solo, si estos tratamientos no están disponibles para reducir el C-LDL, C-total y ApoB en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Retraso de la progresión de la aterosclerosis

La rosuvastatina está indicada como terapia adyuvante a la dieta para retrasar la progresión de la aterosclerosis en los pacientes adultos como parte de la estrategia de tratamiento para disminuir el C-total y el C-LDL a las concentraciones objetivo.

Prevención Primaria de la Enfermedad Cardiovascular

En los individuos sin enfermedad cardíaca coronaria clínicamente evidente, pero con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular basada en la edad ≥ 50 años en los

(Rosuvastatina 20mg): APROBADO R.D. N° 16206-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 20.NOV.2014

Inscripción

(Rosuvastatina 10mg): APROBADO R.D. N° 16087-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 19.NOV.2014

Inscripción

hombres y ≥ 60 años en las mujeres, hsCRP ≥ 2 mg/L, y la presencia de al menos un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular como hipertensión, niveles bajos de C-HDL, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, rosuvastatina está indicado para:

- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular
- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización arterial

Limitaciones de uso

La rosuvastatina no se ha estudiado en las dislipidemias de Fredrickson tipos I y V.

2.2 Dosis y vía de administración

Vía de administración: VÍA ORAL

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Información general sobre la dosificación

El rango de dosis de la rosuvastatina es de 5 a 40 mg oralmente, una vez al día. La dosis de inicio habitual es de 10-20 mg.

La rosuvastatina puede ser administrada como dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimento. El comprimido debe tragarse entero.

Cuando se inicie el tratamiento con la rosuvastatina o cuando se cambie de otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa, primero se debe utilizar la dosis inicial de rosuvastatina apropiada y sólo después titular la dosis de acuerdo a la respuesta del paciente y el objetivo individualizado del tratamiento.

Después del inicio o de la titulación de la rosuvastatina, se deben analizar las concentraciones de los lípidos dentro de 2 a 4 semanas y se debe ajustar la dosis de acuerdo a esto.

La dosis de 40 mg de rosuvastatina debe utilizarse solamente en los pacientes que no logren su C-LDL objetivo al utilizar la dosis de 20 mg (ver Advertencias y precauciones (2.4)).

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

El rango de dosis de rosuvastatina es de 5-20 mg / día; la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día (dosis mayores de 20 mg no han sido estudiados en esta población de pacientes). Las dosis deben ser individualizadas de acuerdo al objetivo recomendado de la terapia [Ver Propiedades Farmacológicas (3.0) e Indicaciones terapéuticas (2.1)]. Los ajustes deben realizarse a intervalos de 4 semanas o más.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

La dosis inicial recomendada de rosuvastatina es de 20 mg una vez al día. La respuesta al tratamiento debe estimarse por las concentraciones del C-LDL.

Dosificación en pacientes asiáticos

En pacientes asiáticos, se debe considerar el inicio del tratamiento de rosuvastatina con 5 mg una vez al día debido al aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. El aumento sistémico de la exposición se debe tomar en consideración en el tratamiento de pacientes asiáticos no controlados adecuadamente con dosis de hasta 20 mg/día. [ver Uso en poblaciones específicas (2.6) y Propiedades Farmacológicas (3.0)].

Uso con Terapia Concomitante

Pacientes que toman ciclosporina

(Rosuvastatina 20mg): APROBADO R.D. N° 16206-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 20.NOV.2014

Inscripción

(Rosuvastatina 10mg): APROBADO R.D. N° 16087-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 19.NOV.2014

Inscripción

La dosis de rosuvastatina no debe exceder de 5 mg una vez al día [ver Advertencias y precauciones (2.4) e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (2.5) y Propiedades Farmacológicas (3.0)].

Pacientes en tratamiento con gemfibrozilo

Empezar el tratamiento de rosuvastatina con 5 mg una vez al día. La dosis de rosuvastatina no debe superar los 10 mg una vez al día [ver Advertencias y precauciones (2.4) e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (2.5) y Propiedades Farmacológicas (3.0)].

Pacientes que tomaban lopinavir y ritonavir o atazanavir y ritonavir

Empezar el tratamiento de rosuvastatina con 5 mg una vez al día. La dosis de rosuvastatina no debe superar los 10 mg una vez al día [ver Advertencias y precauciones (2.4) e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (2.5) y Propiedades Farmacológicas (3.0)].

Dosis en pacientes con deterioro renal grave

En los pacientes con deterioro renal grave (Clcr <30 mL/min/1.73 m²) sin someterse a hemodiálisis, la dosis de la Rosuvastatina debe iniciarse con 5 mg una vez al día y no exceder de 10 mg una vez al día [ver Uso en Poblaciones específicas (2.6) y Propiedades Farmacológicas (3.0)].

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda sobre la administración.

2.3 Contraindicaciones

La rosuvastatina está contraindicada en las siguientes condiciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de este producto. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupción cutánea, prurito, urticaria y angioedema con la rosuvastatina [ver Reacciones adversas (2.8)].
- Pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de los niveles de las transaminasas hepáticas [ver Advertencias y precauciones (2.4)].
- Mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas. Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, la rosuvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Además, no parece haber un beneficio con el tratamiento durante el embarazo, y no se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. Si la paciente se embaraza mientras toma este medicamento, la paciente debe ser informada sobre el peligro potencial al feto y de la falta del beneficio clínico conocido con el uso continuo durante el embarazo [ver Uso en poblaciones específicas (2.6)].
- Madres lactantes. Debido a que otro fármaco de esta clase pasa a la leche materna y debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tienen el potencial de causar reacciones adversas graves en niños que amamantan, las mujeres que requieren del tratamiento con la rosuvastatina deben ser aconsejadas de no amamantar a sus niños [ver Uso en poblaciones específicas (2.6)].

(Rosuvastatina 20mg): APROBADO R.D. N° 16206-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 20.NOV.2014

Inscripción

(Rosuvastatina 10mg): APROBADO R.D. N° 16087-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 19.NOV.2014

Inscripción

2.4 Advertencias y precauciones

Efectos sobre el músculo esquelético

Se han reportado casos de miopatía y rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo la rosuvastatina. Estos efectos pueden presentarse con cualquier dosis, pero se incrementa con la dosis más alta (40 mg).

Se debe prescribir la rosuvastatina con precaución en pacientes con factores predisponentes de miopatía (por ejemplo, edad ≥ 65 años, hipotiroidismo tratado inadecuadamente, deterioro renal).

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con la rosuvastatina puede aumentar con la administración concurrente de algunos tratamientos reductores de lípidos (fibratos o niacina), Gemfibrozilo, Ciclosporina, Lopinavir/Ritonavir o Atazanavir/Ritonavir [ver *Indicaciones terapéuticas (2.1) e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (2.5)*]. Los casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, se han reportado con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, como la rosuvastatina, coadministrado con colchicina, y se debe tener precaución cuando se prescribe rosuvastatina con colchicina [ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (2.5)*].

El tratamiento con Rosuvastatina debe discontinuarse si se presenta una elevación marcada de las concentraciones de la creatina quinasa o si se diagnostica o si se sospecha de miopatía. El tratamiento con la rosuvastatina debe detenerse temporalmente en cualquier paciente con alguna enfermedad aguda y grave sugestiva de miopatía o que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis (por ejemplo, sepsis, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, traumatismo, enfermedades metabólicas severas, endocrinas y trastornos electrolíticos o convulsiones descontroladas). Se han notificado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada (IMNM), una miopatía autoinmune, asociados con el uso de estatinas. IMNM se caracteriza por: debilidad muscular proximal y niveles séricos elevados de creatina quinasa, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas; una biopsia muscular muestra miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejora con agentes inmunosupresores.

Todos los pacientes deben ser advertidos de informar rápidamente a su médico, dolor muscular inexplicable, sensibilidad, o debilidad, especialmente si son acompañados por malestar o fiebre o si persisten los signos y síntomas musculares después de interrumpir rosuvastatina.

Anormalidades de las enzimas hepáticas

Se recomienda que se realicen pruebas de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento de Rosuvastatina, y si ocurren signos o síntomas de daño hepático.

Se han reportado aumento de las transaminasas séricas (AST [SGOT] o ALT [SGPT]) con el empleo de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina. En la mayoría de los casos, las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron o mejoraron durante el tratamiento continuo o después de una interrupción breve del tratamiento. Hubo dos casos de ictericia cuya relación causal con el tratamiento de rosuvastatina no se pudo determinar y que se resolvió después de la discontinuación del tratamiento. No hubo casos de insuficiencia hepática o enfermedad hepática irreversible en estos estudios.

En un análisis acumulado de los estudios controlados con placebo, los incrementos de las transaminasas séricas >3 veces el límite superior normal ocurrieron en el 1.1% de los pacientes que tomaron rosuvastatina versus el 0.5% de los pacientes tratados con placebo. Se han notificado, post-comercialización, casos raros de insuficiencias hepáticas fatales y no fatales en pacientes que toman estatinas, incluyendo la rosuvastatina. Si la lesión hepática grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia ocurren durante el

(Rosuvastatina 20mg): APROBADO R.D. N° 16206-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 20.NOV.2014

Inscripción

(Rosuvastatina 10mg): APROBADO R.D. N° 16087-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 19.NOV.2014

Inscripción

tratamiento con rosuvastatina, interrumpa el tratamiento inmediatamente. Si no se encuentra una etiología alterna, no reinicie la rosuvastatina.

La rosuvastatina debe emplearse con precaución en pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol y/o que tienen historia de enfermedad hepática crónica [ver Propiedades Farmacológicas (3.0)]. La enfermedad hepática activa, que puede incluir la elevación persistente e inexplicable de las transaminasas, es una contraindicación al uso de la rosuvastatina [ver *Contraindicaciones* (2.3)].

Anticoagulantes cumarínicos concomitantes

Se debe tener precaución cuando se administren anticoagulantes junto con rosuvastatina, debido a la potenciación del efecto de los anticoagulantes del tipo de la cumarina en la prolongación del tiempo de protrombina/INR. En pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y rosuvastatina de forma concomitante, se debe determinar el INR antes de iniciar la Rosuvastatina y frecuentemente al principio del tratamiento para asegurar que no ocurra alguna alteración significativa del INR [ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción* (2.5)].

Proteinuria y hematuria

En el programa de estudios clínicos de rosuvastatina, se observaron proteinuria en tira reactiva y hematuria microscópica entre los pacientes tratados con rosuvastatina. Estos hallazgos fueron más frecuentes en los pacientes que tomaron 40 mg de rosuvastatina en comparación con las dosis menores de rosuvastatina o los inhibidores de la HMG-CoA reductasa usados como comparadores, aunque generalmente fue transitoria y no se asoció al empeoramiento de la función renal. Aunque no se conoce el significado clínico de este hallazgo, se debe considerar la reducción de la dosis en pacientes en tratamiento con rosuvastatina y proteinuria y/o hematuria inexplicadas y persistentes durante el examen de orina rutinario.

Efectos endocrinos

Se han reportado incrementos de la concentración de la HbA1c y de la glucosa sérica en ayuno con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina. Basado en datos de ensayos clínicos con rosuvastatina, en algunos casos estos aumentos pueden exceder el umbral para el diagnóstico de la diabetes mellitus [ver *Reacciones adversas* (2.8)].

Aunque los estudios clínicos han mostrado que la rosuvastatina sola no reduce la concentración plasmática del cortisol ni deteriora la reserva adrenal, se debe tener precaución si la rosuvastatina se administra de forma concomitante con fármacos que pueden disminuir las concentraciones o la actividad de las hormonas esteroideas endógenas como el ketoconazol, la espironolactona y la cimetidina.

2.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ciclosporina

La ciclosporina aumentó la exposición a rosuvastatina (AUC) 7 veces. Por lo tanto, en pacientes que toman ciclosporina, la dosis de rosuvastatina no debe exceder de 5 mg una vez al día [ver Indicaciones terapéuticas (2.1), Advertencias y precauciones (2.4) , y Propiedades Farmacológicas (3.0)].

Gemfibrozilo

Gemfibrozilo aumenta significativamente la exposición a la rosuvastatina. Debido a un aumento observado en el riesgo de miopatía / rabdomiólisis, la terapia de combinación con rosuvastatina y gemfibrozilo debe ser evitado. Si se usan juntos, la dosis de

(Rosuvastatina 20mg): APROBADO R.D. N° 16206-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 20.NOV.2014

Inscripción

(Rosuvastatina 10mg): APROBADO R.D. N° 16087-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 19.NOV.2014

Inscripción

rosuvastatina no debe exceder de 10 mg una vez al día [ver Propiedades Farmacológicas (3.0)].

Inhibidores de la proteasa

La coadministración de Rosuvastatina con ciertos inhibidores de la proteasa en combinación con Ritonavir tiene diferentes efectos sobre la exposición a la Rosuvastatina. Las combinaciones de los inhibidores de la proteasa Lopinavir/Ritonavir y Atazanavir/Ritonavir aumentan la exposición a la rosuvastatina (ABC) hasta tres veces [ver tabla 4 en Propiedades Farmacológicas (3.0)]. Con estas combinaciones, la dosis de la rosuvastatina debe limitarse a 10 mg. Las combinaciones de Tipranavir/Ritonavir o Fosamprenavir/Ritonavir producen poco o no producen cambio en la exposición a la rosuvastatina. Se debe tener precaución cuando la Rosuvastatina se coadministre con los inhibidores de la proteasa administrados en combinación con el ritonavir (ver Indicaciones terapéuticas (2.1), Advertencias y precauciones (2.4) y Propiedades Farmacológicas (3.0)).

Anticoagulantes cumarínicos

Rosuvastatina aumentó significativamente el INR de los pacientes que recibieron anticoagulantes cumarínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administren los anticoagulantes cumarínicos junto con la rosuvastatina. En los pacientes que tomen anticoagulantes cumarínicos y rosuvastatina de manera concomitante, el INR debe determinarse antes de comenzar la rosuvastatina y lo suficientemente frecuente al principio del tratamiento para asegurar que no ocurra alguna alteración significativa del INR [ver Advertencias y precauciones (2.4) y Propiedades Farmacológicas (3.0)].

Niacina

El riesgo de los efectos sobre el músculo esquelético puede aumentar cuando Rosuvastatina se emplea en combinación con dosis de modificadores de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina. Se debe tener precaución cuando se prescribe con Rosuvastatina [ver Advertencias y precauciones (2.4)].

Fenofibrato

Cuando la rosuvastatina se coadministró con el fenofibrato no se observó ninguna elevación del ABC de Rosuvastatina ni del fenofibrato clínicamente significativa. Debido a que se sabe que el riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa se incrementa con el uso concomitante de fenofibratos, se debe tener precaución cuando se prescribe fenofibratos con Rosuvastatina. [Ver Advertencias y precauciones (2.4) y Propiedades Farmacológicas (3.0)].

Colchicina

Los casos de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, se han reportado con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina, coadministrado con colchicina, y se debe tener precaución cuando se prescribe rosuvastatina con colchicina [ver Advertencias y precauciones (2.4)].

2.6 Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Efectos teratogénicos: categoría del embarazo X.

(Rosuvastatina 20mg): APROBADO R.D. N° 16206-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 20.NOV.2014

Inscripción

(Rosuvastatina 10mg): APROBADO R.D. N° 16087-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 19.NOV.2014

Inscripción

Rosuvastatina está contraindicada en mujeres que están embarazadas o que puedan embarazarse. El colesterol y los triglicéridos séricos aumentan durante el embarazo normal, y los productos del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal. La aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de los fármacos reductores de los lípidos durante el embarazo debe tener poco impacto sobre los resultados a largo plazo del tratamiento de la hiperlipidemia primaria (ver *Contraindicaciones (2.3)*).

No existen estudios adecuados y bien controlados de la rosuvastatina en mujeres embarazadas. Existen reportes de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos seguidos prospectivamente en mujeres expuestas a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de anormalidades congénitas, abortos espontáneos y muertes fetales/óbitos no excedió la frecuencia esperada en la población general. Sin embargo, en este estudio sólo se pudo excluir un aumento del riesgo de anormalidades congénitas de 3 a 4 veces sobre la incidencia de fondo. En el 89% de estos casos, el tratamiento farmacológico comenzó antes del embarazo y se detuvo durante el primer trimestre cuando se identificó el embarazo.

Rosuvastatina cruza la placenta en ratas y conejos. En las ratas, la rosuvastatina no fue teratogénica con exposiciones sistémicas equivalentes a la dosis terapéutica humana de 40 mg/día. Con 10-12 veces la dosis humana de 40 mg/día, hubo una disminución de la sobrevivencia de las crías, disminución del peso corporal fetal entre las crías hembras y retraso de la osificación. En los conejos, la viabilidad de las crías disminuyó 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 la mujer embarazada. Si la paciente se embaraza mientras toma rosuvastatina, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto y la falta de beneficio clínico conocido con el empleo continuo durante el embarazo.

Madres lactantes

No se conoce si la rosuvastatina se excreta en la leche humana, pero una pequeña cantidad de otro fármaco de esta misma clase pasa a la leche humana. En las ratas, la concentración de la rosuvastatina en la leche materna es 3 veces mayor que la concentración plasmática; sin embargo, las concentraciones del fármaco en la leche materna animal no reflejan con precisión las concentraciones en la leche materna humana. Debido a que otro fármaco de esta misma clase pasa a la leche humana y debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tienen el potencial para causar reacciones adversas serias en bebés que amamantan, las mujeres que requieran del tratamiento con la rosuvastatina deben ser aconsejadas de no amamantar a sus bebés (ver *Contraindicaciones (2.3)*).

Uso pediátrico

Se evaluaron la seguridad y eficacia de rosuvastatina en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota en un ensayo clínico controlado de 12 semanas de duración seguido de 40 semanas de exposición abierto. Los pacientes tratados con 5 mg, 10 mg, y 20 mg al día rosuvastatina tenían un perfil de experiencias adversas generalmente similar a la de los pacientes tratados con el placebo [ver *Reacciones adversas (2.8)*]. Aunque no todas las reacciones adversas identificadas en la población adulta se han observado en los ensayos clínicos de niños y adolescentes, las mismas advertencias y precauciones para los adultos se debe considerar a los niños y adolescentes. No hubo ningún efecto detectable de rosuvastatina en el crecimiento, peso, índice de masa corporal (IMC), o la maduración sexual en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad). Las adolescentes deben recibir consejería sobre métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con rosuvastatina [ver *Uso en poblaciones específicas (2.6)*]. Rosuvastatina no

(Rosuvastatina 20mg): APROBADO R.D. N° 16206-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 20.NOV.2014

Inscripción

(Rosuvastatina 10mg): APROBADO R.D. N° 16087-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 19.NOV.2014

Inscripción

ha sido estudiado en ensayos clínicos controlados que incluyeron a pacientes prepúberes o pacientes menores de 10 años de edad. Las dosis de rosuvastatina mayor que 20 mg no han sido estudiadas en la población pediátrica.

En los niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigota la experiencia está limitada a ocho pacientes (8 años de edad y mayores).

En un estudio farmacocinético, 18 pacientes (9 niños y 9 niñas) de 10 a 17 años de edad con HF heterocigota recibieron dosis orales únicas y múltiples de rosuvastatina. Tanto la C_{max} y el ABC de rosuvastatina fueron similares a los observados en adultos administrados con las mismas dosis.

Uso geriátrico

De los 10,275 pacientes en los estudios clínicos con Rosuvastatina, 3159 (31%) tenían 65 años de edad y más y 698 (6.8%) tenían 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y en otra experiencia clínica reportada no se ha identificado ninguna diferencia en la respuesta entre los pacientes ancianos y jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Los pacientes ancianos tienen un riesgo mayor de miopatía y la rosuvastatina debe prescribirse con precaución en los ancianos (ver Advertencias y precauciones (2.4) y Propiedades Farmacológicas (3.0)).

Deterioro renal

La exposición a la rosuvastatina no está influida por el deterioro renal leve a moderado (CL_{cr} ≥30 mL/min/1.73 m²); sin embargo, la exposición a la rosuvastatina se incrementa a un grado clínicamente significativo en pacientes con deterioro renal grave que no se están sometiendo a hemodiálisis. La dosis de rosuvastatina debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{cr} <30 mL/min/1.73 m²) no requieren hemodiálisis (*Ver Indicaciones terapéuticas (2.1), Advertencias y precauciones (2.4) y Propiedades Farmacológicas (3.0)*).

Deterioro hepático

Rosuvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones de los niveles de las transaminasas hepáticas persistentes e inexplicadas. Se sabe que la enfermedad hepática crónica alcohólica aumenta la exposición a la rosuvastatina. Rosuvastatina debe ser utilizada con precaución en estos pacientes (ver Contraindicaciones (2.3), *Advertencias y precauciones (2.4) y Propiedades Farmacológicas (3.0)*).

Pacientes asiáticos

En estudios de farmacocinética se ha demostrado un aumento de aproximadamente 2 veces la exposición mediana a la rosuvastatina en sujetos asiáticos cuando se comparó con los controles caucásicos. Se debe ajustar la dosis de la rosuvastatina en pacientes asiáticos (*Indicaciones terapéuticas (2.1) y Propiedades Farmacológicas (3.0)*).

2.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

No se han reportado.

2.8 Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas severas se discuten con mayor detalle en otras secciones de esta información para prescribir:

(Rosuvastatina 20mg): APROBADO R.D. N° 16206-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 20.NOV.2014

Inscripción

(Rosuvastatina 10mg): APROBADO R.D. N° 16087-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 19.NOV.2014

Inscripción

- Rabdomiolisis con mioglobinuria e insuficiencia renal aguda y miopatía (incluyendo miositis) [*ver Advertencias y precauciones (2.4)*].
- Anormalidades de las enzimas hepáticas [*ver Advertencias y precauciones (2.4)*].

En la base de datos de los estudios clínicos controlados de rosuvastatina (controlados con placebo o con comparador activo) de 5394 pacientes con una duración media del tratamiento de 15 semanas, el 1.4% de los pacientes descontinuaron debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron:

- mialgia
- dolor abdominal
- náusea

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas (incidencia $\geq 2\%$) en la base de datos de los estudios clínicos controlados de Rosuvastatina de 5394 pacientes fueron:

- dolor de cabeza
- mialgia
- dolor abdominal
- astenia
- náusea

Experiencia de postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el empleo después de la aprobación de Rosuvastatina: artralgia, insuficiencia hepática fatal y no-fatal, hepatitis, ictericia, trombocitopenia, depresión, trastornos del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), neuropatía periférica y ginecomastia. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Se han notificado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada asociados al uso de estatinas [*ver Advertencias y precauciones (2.4)*].

Se han notificado casos raros post-comercialización de deterioro cognitivo (por ejemplo, pérdida de memoria, falta de memoria, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas. Los problemas cognitivos se han reportado para todas las estatinas. Los reportes son generalmente no serios, y reversibles tras la discontinuación de estatinas, con tiempos variables de inicio de los síntomas (1 día a años) y resolución de los síntomas (promedio de 3 semanas).

2.9 Sobredosis y tratamiento

No existe un tratamiento específico en el caso de sobredosis. En este caso, el paciente debe ser tratado sintomáticamente y se deben instituir medidas de apoyo como se requieran. La hemodiálisis no aumenta significativamente la depuración de la rosuvastatina.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima que limita la velocidad de conversión de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A a mevalonato, un precursor del colesterol. Los estudios en animales in vivo y en células de animales y de humanos cultivadas in vitro han mostrado que la rosuvastatina tiene una alta

(Rosuvastatina 20mg): APROBADO R.D. N° 16206-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 20.NOV.2014

Inscripción

(Rosuvastatina 10mg): APROBADO R.D. N° 16087-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 19.NOV.2014

Inscripción

captura y selectividad para actuar en el hígado, el órgano blanco para la reducción del colesterol. En los estudios in vivo e in vitro, la rosuvastatina produce sus efectos modificadores de los lípidos de dos maneras. Primero, aumenta el número hepático de receptores de LDL en la membrana celular para aumentar la captura y el catabolismo de la LDL. Segundo, la rosuvastatina inhibe la síntesis hepática de VLDL, lo que reduce el número total de partículas de VLDL y LDL.

3.2 Propiedades Farmacocinéticas

- **Absorción:** en los estudios clínicos farmacológicos en el hombre, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron de 3 a 5 horas después de la dosis oral. Tanto la $C_{máx}$ como el ABC aumentaron en proporción aproximada a la dosis de rosuvastatina. La biodisponibilidad absoluta de la rosuvastatina es de aproximadamente el 20%.

La administración de la rosuvastatina con alimentos no afectó el ABC de rosuvastatina.

El ABC de rosuvastatina no varió después de la administración del fármaco en la mañana o en la noche.

- **Distribución:** el volumen medio de distribución en el estado de equilibrio de la rosuvastatina es de aproximadamente 134 litros. El 88% de la rosuvastatina se une a las proteínas plasmáticas, mayormente a la albúmina. Esta unión es reversible e independiente de las concentraciones plasmáticas.

- **Metabolismo:** la rosuvastatina no se metaboliza extensamente; aproximadamente el 10% de la dosis radiomarcada se recupera como metabolito. El metabolito más importante es la N-desmetil rosuvastatina, que se forma principalmente mediante el citocromo P450 2C9 y los estudios in vitro han demostrado que la N-desmetil rosuvastatina tiene aproximadamente un sexto a un medio de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa del compuesto original. En general, el compuesto original es responsable de más del 90% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa del plasma.

- **Excreción:** después de la administración oral, la rosuvastatina y sus metabolitos se excretan principalmente en las heces (90%). La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de la rosuvastatina es de aproximadamente 19 horas.

Después de una dosis intravenosa, aproximadamente el 28% de la depuración corporal total se efectuó por la vía renal y el 72% por la vía hepática.

- **Raza:** un análisis de farmacocinética de poblaciones no reveló diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre grupos caucásicos, hispanos y negros o afro-caribeños. Sin embargo, los estudios de farmacocinética, incluyendo los realizados en los EE.UU. han demostrado una elevación de aproximadamente 2 veces la exposición mediana (ABC y $C_{máx}$) en sujetos asiáticos cuando se comparó con un grupo control caucásico.

- **Género:** no hubo diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina entre hombres y mujeres.

- **Geriatría:** no hubo diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina entre poblaciones ancianas (edad ≥ 65 años) y no ancianas.

- **Deterioro renal:** el deterioro renal leve a moderado ($CL_{cr} \geq 30$ mL/min/1.73 m²) no tuvo influencia sobre las concentraciones plasmáticas de la rosuvastatina. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina aumentaron a un grado clínicamente significativo (cerca de 3 veces) en los pacientes con deterioro renal grave ($CL_{cr} < 30$ mL/min/1.73 m²) que no se sometían a hemodiálisis en comparación con los sujetos sanos ($CL_{cr} > 80$ mL/min/1.73 m²).

- **Hemodiálisis:** las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de rosuvastatina en pacientes con hemodiálisis crónica fueron aproximadamente un 50% mayores en comparación con los sujetos voluntarios sanos con función renal normal.

- **Deterioro hepático:** en pacientes con enfermedad hepática crónica alcohólica, las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina aumentaron modestamente. En los pacientes con enfermedad de Child-Pugh A, la $C_{máx}$ y el ABC se incrementaron en un 60% y 5%,

(Rosuvastatina 20mg): APROBADO R.D. N° 16206-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 20.NOV.2014

Inscripción

(Rosuvastatina 10mg): APROBADO R.D. N° 16087-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 19.NOV.2014

Inscripción

respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal. En los pacientes con enfermedad de Child-Pugh B, la C_{máx} y el ABC se incrementaron en un 100% y 21%, respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal.

Interacciones fármaco-fármaco

La depuración de rosuvastatina no depende del metabolismo por el citocromo P450 3A4 en grado clínicamente significativo.

Rosuvastatina es un sustrato para ciertas proteínas transportadoras incluyendo el transportador hepático de captación de aniones orgánicos transporte de poliproteína 1B1 (OATP1B1) y transportador de salida de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de rosuvastatina con medicamentos que son inhibidores de estas proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, ciertos inhibidores de la proteasa del VIH) puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y un mayor riesgo de miopatía [ver Dosis y vía de administración (2.2)].

Tabla 4. Efecto de los fármacos coadministrados sobre la exposición sistémica a la rosuvastatina

Fármaco coadministrado y régimen de dosificación	Rosuvastatina		
	Dosis (mg) *	Cambio del ABC **	Cambio de C_{máx} **
Ciclosporina – dosis estable requerida (75 mg – 200 mg BID)	10 mg QD por 10 días	↑ 7.1 veces [†]	↑11 veces [†]
Combinación de atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD por 8 días	10 mg	↑ 3.1 veces [†]	↑ 7 veces [†]
Combinación de lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID por 17 días	20 mg QD por 7 días	↑ 2.1 veces [†]	↑ 5 veces [†]
Gemfibrozilo 600 mg BID por 7 días	80 mg	↑ 1.9 veces [†]	↑ 2.2 veces [†]
Eltrombopag 75 mg QD por 5 días	10 mg	↑ 1.6 veces	↑ 2 veces
Darunavir 600 mg/ritonavir 100mg BID por 7 días	10 mg QD por 7 días	↑ 1.5 veces	↑ 2.4 veces
Combinación de tipranavir/ritonavir 500 mg/200mg BID por 11 días	10 mg	↑ 26%	↑ 2.2 veces
Dronedarona 400 mg BID	10 mg	↑ 1.4 veces	
Itraconazol 200 mg QD por 5 días	10 mg o 80mg	↑ 39% ↑ 28%	↑ 36% ↑ 15%
Ezetimiba 10mg QD por 14 días	10 mg QD por 14 días	↑ 1.2 veces	
Fosamprenavir / ritonavir 700 mg/100 mg BID por 7 días	10 mg	↑ 8%	↑ 45%
Fenofibrato 67 mg TID por 7 días	10 mg	↔	↑21%
Rifampicina 450 mg QD por 7 días	20 mg	↔	
Un antiácido combinado de hidróxido de magnesio y aluminio Administrados simultáneamente Administrados con 2 horas de diferencia.	40 mg 40 mg	↓ 54% [†] ↓ 22%	↓ 50% [†] ↓ 16%

(Rosuvastatina 20mg): APROBADO R.D. N° 16206-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 20.NOV.2014

Inscripción

(Rosuvastatina 10mg): APROBADO R.D. N° 16087-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 19.NOV.2014

Inscripción

Ketoconazol 200 mg BID por 7 días	80 mg	↑ 2%	↓ 5%
Fluconazol 200 mg QD por 11 días	80 mg	↑ 14%	↑ 9%
Eritromicina 500 mg QID por 7 días	80 mg	↓ 20%	↓ 31%

*Dosis únicas a menos que se indique de otra manera.

**Razón media (con/sin el fármaco coadministrado y sin cambio = 1 vez) o % del cambio (con/sin el fármaco coadministrado y sin cambio = 0%); los símbolos de ↑ y ↓ indican que la exposición aumentó o disminuyó, respectivamente.

† Clínicamente significativo [Ver Indicaciones terapéuticas (2.1) y Advertencias y Precauciones (2.4)]

Tabla 5. Efecto de la coadministración de la rosuvastatina sobre la exposición sistémica a otros fármacos

Régimen de dosis de Rosuvastatina	Fármaco Coadministrado		
	Nombre y Dosis	Cambio del ABC	Cambio de la C _{max}
40 mg QD por 10 días	Warfarina* 25 mg dosis única	R-Warfarina ↑4% S-Warfarina ↑6%	R-Warfarina ↓ 1% S-Warfarina 0%
40 mg QD por 12 días	Digoxina 0.5 mg dosis única	↑ 4%	↑ 4%
40 mg QD por 28 días	Anticonceptivo Oral (etinil estradiol 0.035 mg & norgestrel 0.180, 0.215 y 0.250 mg) QD por 21 días	EE ↑ 26% NG ↑ 34%	EE ↑ 25% NG ↑ 23%

EE= etinil estradiol, NG=norgestrel

*Efectos farmacodinámicos clínicamente significativos (Ver Advertencias y precauciones (2.4))

Farmacogenómica

Disposición de inhibidores de la reductasa HMG-CoA, incluido rosuvastatina, implica proteínas transportadoras OATP1B1 y otros. Mayores concentraciones plasmáticas de rosuvastatina se han reportado en muy pequeños grupos de pacientes (n = 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 la mayoría de los grupos raciales / étnicos. El impacto de este polimorfismo en la eficacia y / o seguridad de la rosuvastatina no se ha establecido claramente. Las dosis deben ser valorados de acuerdo a la respuesta del paciente y la tolerancia.

4. DATOS FARMACEUTICOS

4.1 Lista de excipientes

Rosuvastatina 10mg y 20mg Comprimidos recubiertos: Lactosa monohidratada 93%, Celulosa microcristalina tipo 102, Carbonato de calcio ligero, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio, Talco, Opadry II Blanco 85F28751, Color FD&C Rojo # 40 Laca, Color FD&C Amarillo # 6 Laca, Óxido de Hierro Rojo, Agua purificada.

4.2 Incompatibilidades

No se han reportado.

4.3 Información relacionada a la fecha de expiración

(Rosuvastatina 20mg): APROBADO R.D. N° 16206-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 20.NOV.2014

Inscripción

(Rosuvastatina 10mg): APROBADO R.D. N° 16087-2014/DIGEMID/DAS/ERPF del 19.NOV.2014

Inscripción

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

4.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura no mayor de 30°C, protegido de la humedad y la luz.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

4.5 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento

Ninguno

4.6 Información de orientación al paciente

Los pacientes deben ser instruidos para no tomar 2 dosis de Rosuvastatina en un plazo de 12 horas de diferencia.

Efectos a nivel del músculo esquelético

Se debe aconsejar a los pacientes de informar inmediatamente la presencia de dolor muscular inexplicable, irritabilidad, o debilidad, especialmente si son acompañados con malestar o fiebre o si persisten los signos o síntomas musculares después de interrumpir rosuvastatina.

Uso concomitante de antiácidos

Al tomar rosuvastatina con un antiácido combinado de hidróxido de magnesio y aluminio., el antiácido se debe tomar por lo menos 2 horas después de la administración de rosuvastatina.

Embarazo

Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto y la falta de beneficio clínico conocido con el uso continuo durante el embarazo.

Enzimas hepáticas

Se recomienda realizar pruebas de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina y si se presentan signos o síntomas de daño hepático. Todos los pacientes tratados con rosuvastatina deben ser aconsejados de informar de inmediato cualquier síntoma que pueda indicar daño hepático, incluyendo fatiga, anorexia, dolor abdominal superior derecho, orina oscura o ictericia.

5. FABRICANTE

Sanofi-aventis de Colombia S.A,- Colombia

6. TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO

Sanofi-aventis del Perú S.A