NOVOSTATIN®

ROSUVASTATINA

Venta Bajo Receta Comprimidos Recubiertos

Industria Paraguaya V.A.: Oral

Novostatin 5

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina ( Equiv. a 5,21 mg de Rosuvastatina Cálcica)..........................................................................5 mg.

Excipientes.....................................................................................................................................................c.s.p.

Novostatin 10

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina ( Equiv. a 10,42 mg de Rosuvastatina Cálcica)......................................................................10 mg.

Excipientes.....................................................................................................................................................c.s.p.

Novostatin 20

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina ( Equiv. a 20,84 mg de Rosuvastatina Cálcica)......................................................................20 mg.

Excipientes.....................................................................................................................................................c.s.p.

Novostatin 40

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina ( Equiv. a 41,66 mg de Rosuvastatina Cálcica)......................................................................40 mg.

Excipientes.....................................................................................................................................................c.s.p.

ACCION TERAPEUTICA:

Hipolipemiante.

MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINETICOS:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Código ATC: C10A A07

Mecanismo de acción

La Rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal lugar de acción de la Rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la disminución de los niveles de colesterol.

La Rosuvastatina aumenta el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la absorción y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo así el númerototal de partículas VLDL y LDL.

Efectos farmacodinámicos

Rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C-noHDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA1 (ver Tabla 1). Rosuvastatina también disminuye los cocientes de C-LDL/C-HDL, Ctotal/C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

El efecto terapéutico se obtiene 1 semana después del inicio del tratamiento y el 90% de la respuesta máxima se alcanza a las 2 semanas.

La respuesta máxima se alcanza generalmente a las 4 semanas de tratamiento y se mantiene a partir de ese momento.

Eficacia clínica

Rosuvastatina es eficaz en pacientes adultos con hipercolesterolemia, independientemente de la raza, sexo o edad, y en poblaciones especiales de pacientes tales como diabéticos o pacientes con hipercolesterolemia familiar.

En un ensayo abierto de escalada de dosis, se evaluó la respuesta de 42 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica a Rosuvastatina de 20 y 40 mg. En la población global del estudio, la reducción media de C-LDL fue del 22%.

En estudios clínicos realizados con un número limitado de pacientes se ha demostrado que Rosuvastatina tiene una eficacia aditiva en la disminución de los triglicéridos cuando se emplea en combinación con fenofibrato, y en el aumento de los niveles de C-HDL cuando se emplea en combinación con niacina (ver Precauciones y Advertencias).

En un estudio clínico multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo (METEOR), 984 pacientes entre 45 y 70 años de edad y con bajo riesgo de enfermedad coronaria (definido como riesgo Framingham <10% en 10 años), con un C-LDL medio de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), pero con aterosclerosis subclínica medida por el grosor de la capa íntima-media carotídea (CIMT: “Carotid Intima Media Thickness”) se aleatorizaron a 40 mg de Rosuvastatina una vez al día o placebo durante 2 años. La Rosuvastatina disminuyó significativamente la velocidad de progresión del CIMT medido en 12 localizaciones carotídeas en comparación con placebo en -0,0145 mm/año [intervalo de confianza al 95%: -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. El cambio desde el valor basal fue de -0,0014 mm/año (- 0,12%/año; p no significativa) para Rosuvastatina en comparación con el aumento de +0,0131 mm/año (+1,12%/año; p<0.0001) en el grupo placebo. Aún no se ha demostrado ninguna correlación directa entre la disminución del CIMT y la reducción del riesgo de acontecimientos cardiovasculares. La población estudiada en el estudio METEOR presentaba bajo riesgo de enfermedad cardiaca coronaria y no representa la población diana de Rosuvastatina 40 mg. La dosis de 40 mg sólo debe ser prescrita en pacientes con hipercolesterolemia grave con elevado riesgo cardiovascular (ver Posología).

En el estudio “Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)”, se evaluó el efecto de la Rosuvastatina sobre la frecuencia de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica en 17.802 hombres (≥ 50 años) y mujeres (≥ 60 años).

Los participantes del estudio fueron asignados aleatoriamente al grupo de placebo (n=8.901) o de Rosuvastatina 20 mg (n=8.901) administrados una vez al día y durante una media de 2 años.

En el grupo al que se administró Rosuvastatina se redujo la concentración de LDL-colesterol en un 45% (p<0,001) comparando con el grupo placebo.

En un análisis post-hoc realizado en un subgrupo de alto riesgo de pacientes con un porcentaje de riesgo de Framingham >20% (1.558 sujetos) hubo una reducción significativa en la combinación de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio (p=0,028) en sujetos tratados con Rosuvastatina frente al grupo placebo. La reducción del riesgo absoluto del porcentaje de eventos por cada 1000 paciente-año fue de 8,8. La mortalidad total se mantuvo sin cambios en este grupo de alto riesgo (p=0,193).

En un análisis post-hoc realizado en un subgrupo de alto riesgo de pacientes (9.302 sujetos en total) con un porcentaje de riesgo basal ≥5% (extrapolado para incluir pacientes mayores de 65 años) hubo una reducción significativa en la combinación de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio (p=0,0003) en sujetos tratados con Rosuvastatina frente al grupo placebo. La reducción del porcentaje de riesgo absoluto de eventos por cada 1000 paciente-año fue de 5,1. La mortalidad total se mantuvo sin cambios en este grupo de alto riesgo (p=0,076).

En el estudio JUPITER, un 6.6% de pacientes tratados con Rosuvastatina y un 6,2% de pacientes del grupo placebo suspendieron el tratamiento del estudio debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes por las que dejaron el tratamiento fueron: Mialgia (0,3% Rosuvastatina, 0,2% placebo), dolor abdominal (0,03% Rosuvastatina, 0,02% placebo) y erupción cutánea (0,02% Rosuvastatina, 0,03% placebo). La mayoría de las reacciones adversas frecuentes a un porcentaje mayor o igual al del grupo placebo fueron: Infección del tracto urinario (8,7% Rosuvastatina, 8,6% placebo), nasofaringitis (7,6% Rosuvastatina, 7,2% placebo), dolor de espalda (7,6% Rosuvastatina, 6,9% placebo) y mialgia (7,6% Rosuvastatina, 6,6% placebo).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas de Rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 20%.

Distribución

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

Metabolismo

La Rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios in vitro de metabolismo realizados en hepatocitos humanos indican que la Rosuvastatina no es un buen sustrato del metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3A4 y la 2D6. Los principales metabolitos identificados son el N-desmetilado y el lactónico. El metabolito N-desmetilado es aproximadamente un 50% menos activo que la Rosuvastatina, mientras que el lactónico se considera clínicamente inactivo. Más de un 90% de la actividad de inhibición de la HMG-CoA reductasa circulante se atribuye a la Rosuvastatina.

Eliminación

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

Aproximadamente el 5% se excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%). Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATPC está implicado en la absorción hepática de la Rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la Rosuvastatina.

Linealidad:

La exposición sistémica a la Rosuvastatina aumenta de forma proporcional a la dosis. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

Poblaciones especiales:

Edad y sexo: La edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la Rosuvastatina.

Raza: Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC medio y en la Cmax en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásico. Los pacientes indo-asiáticos presentan un aumento de 1,3 veces en el AUC medio y la Cmax. Un análisis farmacocinético de la población no mostró ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética entre pacientes de raza caucasiana y de raza negra.

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

Insuficiencia hepática: En un estudio llevado a cabo con pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática no existió evidencia de un aumento de la exposición a la Rosuvastatina, en pacientes con puntuación Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, dos pacientes con puntuaciones Child-Pugh de 8 y 9 presentaron un aumento de la exposición sistémica de casi dos veces la de los pacientes con valores más bajos de Child-Pugh. No existe experiencia con pacientes con puntuaciones Child-Pugh superiores a 9.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos muestran que, de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos. En un estudio pre y postnatal en ratas, la toxicidad reproductiva quedó demostrada por la disminución de los tamaños de las camadas, peso de la camada y supervivencia de las crías. Estos efectos se observaron a dosis tóxicas para la madre a niveles de exposición sistémica muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Tratamiento de la hipercolesterolemia

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

Prevención de la enfermedad cardiovascular:

Prevención de enfermedades cardiovasculares en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular (ver Propiedades farmacodinámicas), como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

POSOLOGIA:

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe someterse a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol que debe continuar durante el tratamiento. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente empleando las guías de tratamiento actuales.

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

Tratamiento de hipercolesterolemia

La dosis inicial recomendada es 5 o 10 mg por vía oral, una vez al día tanto en pacientes que no hayan recibido estatinas como en pacientes que hayan sido tratados previamente con otro inhibidor de la HMGCoA reductasa. En la elección de la dosis de inicio deberá tenerse en cuenta el nivel de colesterol del paciente y el posible riesgo cardiovascular, así como el riesgo potencial de reacciones adversas de Rosuvastatina. Si fuera necesario, tras 4 semanas puede aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel de dosis, (ver Propiedades farmacodinámicas). Debido al aumento de notificaciones de reacciones adversas con la dosis de 40mg en comparación con las dosis menores (ver Reacciones adversas), solamente se considerará un ajuste final a la dosis máxima de 40 mg en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular (especialmente pacientes con hipercolesterolemia familiar) que no alcancen sus objetivos de tratamiento con 20 mg, y en los que se llevará a cabo un seguimiento rutinario (ver Precauciones y Advertencias). Se recomienda iniciar la dosis de 40 mg bajo la supervisión de un especialista.

Prevención de enfermedades cardiovasculares

En un estudio de la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, la dosis utilizada fue de 20 mg una vez al día (ver Propiedades farmacodinámicas).

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad (varones en el estadio II de Tanner y estadios superiores, y adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquia):

Las dosis deben ajustarse de acuerdo con la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, tal y como figura en las recomendaciones pediátricas de tratamiento (ver Precauciones y Advertencias).

La seguridad y eficacia de dosis superiores a 20 mg en esta población no ha sido estudiada.

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

Niños menores de 10 años de edad:

La experiencia en niños menores de 10 años se limita a un número pequeño de niños (entre los 8 y 10 años) con hipercolesterolemia familiar homocigótica. Por lo tanto, no se recomienda administrar Rosuvastatina a niños menores de 10 años.

Uso en ancianos

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg (ver Precauciones y Advertencias). No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatina <60 mL/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de Rosuvastatina está contraindicado a cualquier dosis (ver Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No hubo aumento de la exposición sistémica a la Rosuvastatina en pacientes con puntuaciones de 7 o menos en la escala de Child-Pugh. Sin embargo, sí se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes con puntuación de 8 y 9 en la escala de Child-Pugh (ver Propiedades farmacocinéticas). En estos pacientes debe considerarse la realización de una evaluación de la función renal (ver Precauciones y Advertencias). No existe experiencia en sujetos con valores de Child-Pugh superiores a 9. Rosuvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa (ver Contraindicaciones).

Raza

Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático (ver Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias). En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg.

La dosis de 40 mg está contraindicada en estos pacientes.

Polimorfismo genético

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

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg (ver Precauciones y Advertencias).

La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes (ver Contraindicaciones).

Tratamiento concomitante

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

CONTRAINDICACIONES:

Rosuvastatina está contraindicada:

- En pacientes con hipersensibilidad a la Rosuvastatina o a alguno de los excipientes.

- En pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).

- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min).

- En pacientes con miopatía.

- En pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.

- Durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiolisis. Dichos factores incluyen:

- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 mL/min)

- Hipotiroidismo

- Historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias

- Historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato

- Alcoholismo

- Situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos

- Pacientes de origen asiático

- Uso concomitante de fibratos.

(Ver Precauciones y Advertencias, Interacciones con Alimentos y Medicamentos y Propiedades farmacocinéticas)

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de Rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva (ver Reacciones adversas). La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg.

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con Rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiolisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rabdomiolisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica (ver Interacciones con Alimentos y Medicamentos) y se debe tener cuidado con el uso concomitante.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiolisis asociada a Rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

Medida de la Creatina cinasa

No deben medirse los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5xLSN) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK >5xLSN, no se deberá iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rabdomiolisis, tales como:

· Insuficiencia renal

· Hipotiroidismo

· Historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias

· Historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato

· Alcoholismo

· Edad > 70 años

· Situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver Posología, Interacción con Alimentos y Medicamentos).

· Uso concomitante de fibratos.

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5xLSN) no se deberá iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes.

En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados (>5xLSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son ≤ 5xLSN), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con Rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada. Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la Rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con Rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fíbrico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Rosuvastatina y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato. (Ver Interacciones con Alimentos y Medicamentos).

No debe emplearse Rosuvastatina en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endócrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas).

Efectos hepáticos

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con Rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con Rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con Rosuvastatina.

Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucasianos (ver Posología, Contraindicaciones y Propiedades Farmacocinéticas).

Inhibidores de la proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a Rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con Rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso de Rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de Rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con inhibidores de la proteasa a menos que se ajuste la dosis de Rosuvastatina (ver Posología e Interacciones con Alimentos y Medicamentos).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con el uso de algunas estatinas, especialmente en tratamientos de larga duración (ver Reacciones Adversas). Puede incluir disnea, tos improductiva y deterioro general de la salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, se debe interrumpir el tratamiento con estatinas.

Advertencias sobre excipientes

Intolerancia a la Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase aumentan la glucosa sanguínea en algunos pacientes, con un aumento en el riesgo de diabetes en el futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia donde los cuidados convencionales para la diabetes son apropiados. Este riesgo, sin embargo, se ve compensado por la reducción del riesgo vascular con estatinas y por lo tanto no debe ser una razón para suspender el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5.6 a 6.9 mmol/L, BMI>30kg/m2, triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser montorizados desde un punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las directrices nacionales.

En el studio JUPITER, la frecuencia de reporte global de diabetes mellitus fue del 2,8% en el caso de la Rosuvastatina y del 2,3% en el grupo placebo, sobre todo en pacientes con una glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol / L.

Población pediátrica

Para la población pediátrica de 10 a 17 años de edad tratada con Rosuvastatina, el estudio del crecimiento lineal (estatura), peso, IMC (índice de masa corporal) y las características secundarias de la maduración sexual según los estadios de Tanner, se limita a un periodo de un año. En un estudio de 52 semanas de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni maduración sexual (ver Propiedades farmacodinámicas). La experiencia en ensayos clínicos llevados a cabo en niños y adolescentes es limitada y se desconocen los efectos de la Rosuvastatina a largo plazo (> 1 año) sobre la pubertad. En un ensayo clínico realizado en niños y adolescentes a los que se les administró Rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK > 10xLSN y un aumento en la frecuencia de síntomas musculares tras el ejercicio o la actividad física elevada, en comparación con lo observado en ensayos clínicos realizados en adultos (ver Reacciones adversas).

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Las reacciones adversas observadas con Rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio.

En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con Rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

Lista tabulada de las reacciones adversas

Basándose en los datos de los estudios clínicos y de la larga experiencia post comercialización la siguiente tabla presenta el perfil de reacciones adversas para la Rosuvastatina. Las reacciones adversas enumeradas abajo se clasifican de acuerdo a la frecuencia y a la clase órgano sistema (SOC).

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia en: Frecuentes (³ 1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (³ 1/1,000 a < 1/100); Raros (³ 1/10,000 a < 1/1,000), Muy raros (< 1/10,000), Frecuencia no conocida (no se puede establecer en función de los datos disponibles).

Tabla 2 Reacciones adversas basadas en datos de estudios clínicos y la experiencia postcomercialización

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

Efectos renales: Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con Rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en <1% de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento.

Tras revisar la información obtenida de ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización no se ha identificado una asociación entre proteinuria y enfermedad renal aguda o progresiva.

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

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

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con Rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (>5xLSN), se deberá interrumpir el tratamiento (ver Precauciones y Advertencias).

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

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con el uso de algunas estatinas:

· Disfunción sexual

· Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento de larga duración (ver Precauciones Advertencias).

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

Población pediátrica:

En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatincinasa >10xLSN y aumento en la frecuencia de síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, en comparación con lo que se observó en adultos (ver Precauciones y Advertencias). En otros aspectos, el perfil de seguridad de la Rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

INTERACCIONES CON ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS:

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la Rosuvastatina

Inhibidores de proteínas transportadoras: La Rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de Rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver Posología, Precauciones y Advertencias e Interacciones con Alimentos y Medicamentos Tabla 1).

Ciclosporina: Durante el tratamiento concomitante con Rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de Rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Tabla 1). Rosuvastatina está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (ver Contraindicaciones)

La administración concomitante de Rosuvastatina y ciclosporina no afectó a los niveles plasmáticos de la ciclosporina.

Inhibidores de la proteasa: Aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la Rosuvastatina (ver Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de Rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la Cmax. Se puede considerar el uso concomitante de Rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de Rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la Rosuvastatina (ver Posología Precauciones y Advertencias e Interacciones con Alimentos y Medicamentos Tabla 1)

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: La administración concomitante de Rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la Cmax y el AUC de la Rosuvastatina (ver Precauciones y Advertencias).

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos (ver Contraindicaciones y Precauciones y Advertencias). Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

Ezetimiba: El uso concomitante de Rosuvastatina 10 mg con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de Rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (Tabla 1). Sin embargo no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre Rosuvastatina y ezetimiba (ver Precauciones y Advertencias).

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

Eritromicina: El uso concomitante de Rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC

(0-t) y una disminución del 30% de la Cmax de la Rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Enzimas del citocromo P450: Los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que la Rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la Rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la Rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

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

Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a la

Rosuvastatina (AUC; con objeto de disminuir la magnitud) en los ensayos clínicos publicados

Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la Rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la Rosuvastatina en monoterapia.

El aumento se indica como “↑ ”, sin cambios como “↔”, disminución como “↓ ”.

\*\*Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías Rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa.

Efectos de Rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente.

Antagonistas de la vitamina K: Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con Rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de Rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es deseable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): La administración conjunta de Rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de Rosuvastatina y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada.

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

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

SOBREDOSIFICACION:

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

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIONES DE USO:

Fertilidad, embarazo y lactancia

Rosuvastatina está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de Rosuvastatina sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, de acuerdo a sus propiedades farmacodinámicas, no es probable que Rosuvastatina afecte esta capacidad. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

CONSERVACION:

Almacenar a temperatura entre 15° y 30 °C.

PRESENTACION:

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Estos medicamentos deben ser utilizados únicamente por prescripción médica y no podrán repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de estos medicamentos sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quien lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma estos productos sin consultar a su médico.

D.T.: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS