



180 mm

HIPOLIPOL® ROSUVASTATINA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta - Industria Argentina

Fórmulas

Comprimidos recubiertos x 5 mg

Cada comprimido recubierto contiene: rosuvasatina cálcica 5,20 mg (correspondiente a 5,0 mg de rosuvasatina). Excipientes: celulosa microcristalina 30.000 mg; lactosa 40.300 mg; croscarmelosa sódica 7.500 mg; povidona K-30 4.200 mg; crospovidona 10.000 mg; talco 3.040 mg; estearato de magnesio 1.000 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 1.120 mg; polietilenglicol 6000 0,472 mg; bixido de titanio 1,048 mg; óxido de hierro amarillo 0,120 mg.

Comprimidos recubiertos x 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene: rosuvasatina cálcica 10,40 mg (correspondiente a 10,0 mg de rosuvasatina). Excipientes: celulosa microcristalina 120.000 mg; lactosa 80.600 mg; croscarmelosa sódica 15.000 mg; povidona K-30 8.375 mg; crospovidona 40.000 mg; talco 11.950 mg; estearato de magnesio 2.000 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 2.100 mg; polietilenglicol 6000 0,975 mg; bixido de titanio 1,950 mg; óxido de hierro rojo 0,250 mg.

Comprimidos recubiertos x 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene: rosuvasatina cálcica 20,80 mg (correspondiente a 20,0 mg de rosuvasatina). Excipientes: celulosa microcristalina 120.000 mg; lactosa 161.200 mg; croscarmelosa sódica 30.000 mg; povidona K-30 16.750 mg; crospovidona 40.000 mg; talco 11.950 mg; estearato de magnesio 2,000 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 4.200 mg; polietilenglicol 6000 1,850 mg; bixido de titanio 4,000 mg; óxido de hierro rojo 0,250 mg.

Acción Terapéutica: inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Indicaciones

HIPOLIPOL se indica

3. para ayudar a la dieta para el objetivo de reducir los niveles elevados de C-total, C-LDL, ApoB, C-noHDL y TG y de aumentar el C-HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familia heterocigota y no familiar) y dislipidemia mixta (tipo II a y II b de Fredrickson).

2. como adyuvante para la dieta para el tratamiento de pacientes con niveles séricos elevados de TG (tipo IV de Fredrickson).

3. para reducir el C-LDL, C-LDL y ApoB en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como un adyuvante a otros tratamientos reductores de lípidos (por ejemplo: aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles. De acuerdo con los lineamientos del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol de EE.UU., tercer reporte del panel de expertos, tratamiento de adultos NCEP-ATPIII, la terapia con agentes hipolipemiantes debe ser un componente de intervención de múltiples factores de riesgo en individuos con mayor riesgo de enfermedad cardíaca coronaria debido a la hipercolesterolemia. Las dos modalidades principales de la terapia reductora de LDL son los cambios terapéuticos en el estilo de vida, conocidos como TLC (Therapeutic Lifestyle changes) y la terapia medicinal. La dieta TLC remarca la reducción de grasas saturadas y la ingesta de colesterol. La tabla 1 define los objetivos y los límites del C-LDL para iniciar los cambios TLC y para las consideraciones sobre la droga.

Tabla 1. Lineamiento de tratamiento de NCEP: objetivos y límites del C-LDL para los cambios terapéuticos en el estilo de vida y farmacoterapia en diferentes categorías de riesgo.

Categoría de riesgo	Objetivo de LDL	Nivel de LDL en el que se inicia TLC	Nivel de LDL en el que se considera la terapia medicinal
CHD o riesgo equivalente (riesgo a 10 años >20%)	<100 mg/dl	>=100 mg/dl	>= 130 g/dl (100-129 mg/dl opcional de drogas)
2 más factores de riesgo (riesgo a 10 años <20%)	<130 mg/dl	>=130 mg/dl	>= 130 mg/dl (riesgo de 10 años 10 - 20%)
Factor de riesgo 0-1 c	<160 mg/dl	>=160 mg/dl	>= 160 mg/dl (riesgo de 10 años<10%)
			>=160 mg/dl (160-189 mg/dl)opcional de droga reductora de LDL

a- CHD: enfermedad cardíaca coronaria.

b- Algunas Autoridades recomiendan el uso de drogas reductoras de LDL en esta categoría si con TLC no puede alcanzarse un C-LDL <100 mg/dl. Otros prefieren usar drogas que principalmente modifiquen los triglicéridos y el C-HDL, por ejemplo, ácido nicotínico o fibrato. El criterio clínico también puede llevar a cambiar la farmacoterapia en

esta subcategoría.

c- Casi todas las personas con factor de riesgo 0-1 tienen un riesgo de 10 años >= 10%; por lo tanto no es necesaria una evaluación del riesgo. Después de que se haya logrado el objetivo del C-LDL, si el TG todavía es >=200 mg/dl, el C-no HDL (C-total menos C-HDL) se transforma en un segundo blanco de la terapia. Los objetivos del C-no HDL, se establecen a 30 mg/dl más altos que los objetivos del C-LDL para cada categoría de riesgo.

En el momento de la hospitalización por un evento coronario, puede considerarse el inicio de una terapia hipolipemiante en el alta si el C-LDL es >= 130 mg/dl. Los pacientes mayores de 20 años de edad deben ser controlados por sus niveles de colesterol elevados cada 5 años.

Antes de iniciar la terapia con HIPOLIPOL, deben excluirse las causas secundarias de hipercolesterolemia (por ejemplo: diabetes mellitus poco controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, dislipoproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, otra terapia medicinal, y alcoholismo), y se debe realizar un perfil lipídico para medir el C-total, C-LDL, C-HDL y TG. Para pacientes con TG<400 mg/dl (<4,5 mmol/L), el C-LDL se puede estimar utilizando la siguiente ecuación: C-LDL=C-total (0,20 x (TG) + C-HDL). Para niveles de TG>400 mg/dl (4,5 mmol/L), esta ecuación es menos exacta y las concentraciones de C-LDL deben determinarse mediante ultracentrifugación. HIPOLIPOL no ha sido estudiado en dislipidemias tipo I, III y V de Fredrickson.

Acción Farmacológica: el colesterol (C) y los triglicéridos (TG) circulan en el torrente sanguíneo como parte de complejos lipoproteicos. Con la ultrafracción, estos complejos se separan en fracciones de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), y lipoproteínas de baja densidad (LDL) que contienen apolipoproteína B-100 (ApoB-100) y fracciones de lipoproteína de alta densidad (HDL).

El colesterol y los TG sintetizados en el hígado se incorporan en la VLDL y se secretan en la circulación para distribuirse a los tejidos periféricos. Los TG son eliminados por la acción de las lipasas, y en una serie de pasos, la VLDL modificada se transforma primero en IDL y luego en LDL rico en colesterol.

Los estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos han establecido que el colesterol LDL alto (C-LDL), el colesterol HDL bajo (C-HDL) y los TG plasmáticos altos promueven la aterosclerosis humana y son factores de riesgo en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

En contraste, los niveles más altos de C-HDL están relacionados con un menor riesgo cardiovascular. Al igual que la LDL, las lipoproteínas ricas en triglicéridos enriquecidas de colesterol, lipoproteínas de alta densidad (HDL), y remanentes, también pueden promover la aterosclerosis. Los triglicéridos plasmáticos elevados por lo general se encuentran con niveles bajos de C-HDL y pequeñas partículas de LDL, así como también en asociación con factores de riesgo metabólicos no lipídicos de la enfermedad cardíaca coronaria (CHD).

Como tales, los TG totales en plasma no han demostrado consistentemente ser un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardíaca. Además, no se ha determinado el efecto independiente de elevar las HDL o descender los TG sobre el riesgo de morbilidad y mortalidad coronaria y cardiovascular. Un estudio in vivo e in vitro, la rosuvasatina produce sus efectos de dos maneras. En primer lugar, aumenta la cantidad de receptores LDL hepáticos sobre la superficie celular, mejorando la captación y catabolismo de LDL. En segundo lugar, la rosuvasatina inhibe la síntesis hepática de VLDL, por lo cual reduce la cantidad total de partículas VLDL y LDL.

La rosuvasatina reduce el colesterol total (C-total), C-LDL, ApoB y C-no HDL (colesterol total/menos C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica (FH), formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta. La rosuvasatina también reduce los TG y produce aumentos en el C-HDL. La rosuvasatina reduce el C-total, C-LDL, colesterol VLDL (C-VLDL), Apo B, C-noHDL y TG, e incrementa el C-HDL en pacientes con hipertigliceridemia aislada.

Farmacocinética

Absorción: en estudios de farmacología clínica llevados a cabo en el hombre, las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvasatina se logran aproximadamente después de 3 a 5 horas de administración oral. Tanto la concentración máxima (Cmax) como el área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo (AUC) aumentaron en una proporción aproximada a la dosis de rosuvasatina. La biodisponibilidad absoluta de rosuvasatina es de aproximadamente el 20%.

La administración de rosuvasatina con alimentos disminuye la velocidad de absorción de la droga en un 20% según lo evaluado por la Cm, pero no hubo efecto en el grado

de absorción según lo evaluado por el AUC. Las concentraciones plasmáticas de rosuvasatina no difieren después de la administración de la droga por la noche o por la mañana. En consecuencia, las reducciones significativas de C-LDL se observaron cuando la rosuvasatina se administra con o sin alimentos, y sin considerar el momento del día en que administra la droga.

Distribución: el volumen medio de distribución en estado de equilibrio de la rosuvasatina es de alrededor de 134 L. La rosuvasatina se une en un 88% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albumina. La unión es reversible e independiente de las concentraciones plasmáticas.

Metabolismo: la rosuvasatina no es extensivamente metabolizada; aproximadamente el 10% de una dosis radionmarcada se recupera como metabolito. El metabolito principal es N-desmetil rosuvasatina, que se forma principalmente por el citocromo P450 2C9, y los estudios in vivo han demostrado que N-desmetil rosuvasatina tiene aproximadamente un sexto a la mitad de la actividad inhibitoria de la rosuvasatina sobre la HMG-CoA reductasa. La rosuvasatina representa más del 90% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa circulante.

Excreción: después de la administración oral, la rosuvasatina y sus metabolitos se excretan principalmente en las heces (90%). La vida media de eliminación (t1/2) de la rosuvasatina es de aproximadamente 19 horas. Después de una dosis intravenosa, aproximadamente el 28% del clearance total del cuerpo fue a través de la vía renal, y el 72% a través de la vía hepática.

Poblaciones especiales

Sexo: no se hallaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvasatina entre hombres y mujeres.

Raza: un análisis farmacocinético de la población no reveló diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre los caucásicos, hispanicos y negros. Sin embargo, estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente dos veces en la exposición promedio (AUC) en sujetos asiáticos cuando se compara con un grupo de control caucásico.

Pacientes geriátricos: no hubo diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvasatina entre las poblaciones geriátricas y no geriátricas (edad >= 65 años). **Pacientes pediátricos:** en un estudio de dosis de HIPOLIPOL en 19 pacientes (10 niñas y 9 niños) entre 10 y 17 años de edad con FH heterocigota recibieron dosis orales únicas y múltiples de rosuvasatina. Tanto la Cmax como el AUC fueron similares a los valores observados en los sujetos adultos a los que se les administró la misma dosis.

Insuficiencia renal: el deterioro renal leve a moderado (clearance de creatinina >= 30 ml/min/1,732) no tuvo influencia sobre la concentración plasmática de la rosuvasatina tras la administración de 20 mg de rosuvasatina o, durante 14 días. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de rosuvasatina aumentaron a un grado clínicamente significativo (aproximadamente 3 veces) en pacientes con deterioro renal severo (CL cr<30 ml/min/1,732) en comparación con sujetos sanos (CL cr>80ml/min/1,732).

Hemodialisis: las concentraciones estables de rosuvasatina en pacientes con hemodialisis crónica fueron aproximadamente 50% mayores en comparación con sujetos voluntarios sanos con función renal normal.

Insuficiencia hepática: en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica, las concentraciones de rosuvasatina aumentaron modestamente. En pacientes con enfermedad de Child-Pugh A, la Cmax y el AUC aumentaron en un 60% y 5%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal. En pacientes con enfermedad de Child-Pugh B, la Cmax y el AUC aumentaron en un 100% y 21%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal.

Peso/ligo y Modo de administración: el paciente debe empezar una dieta estándar reductora del colesterol antes de recibir HIPOLIPOL y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento. HIPOLIPOL puede administrarse como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Hipercolesterolemia familiar (heterocigota o no familiar) y dislipidemia mixta (tipo IIa y IIb de Fredrickson): el rango de dosis de HIPOLIPOL es de 5 a 40 mg. La terapia con HIPOLIPOL debe individualizarse de acuerdo con el objetivo de la terapia y la respuesta. La dosis inicial habitual recomendada de HIPOLIPOL es de 10 mg una vez al día. El inicio de la terapia con 5 mg una vez al día puede considerarse para pacientes que requieren reducciones menos agresivas de C-LDL, o quienes tienen factores que predisponen a la miopatía y para aquellas poblaciones tales como pacientes tomando ciclosporina, pacientes asiáticos y pacientes con insuficiencia renal severa.

Para pacientes con hipercolesterolemia marcada C-LDL > 190 mg/dl y lípidos blandos agresivos, se puede considerar una dosis inicial de 20 mg. Después del inicio y/o con el ajuste de HIPOLIPOL, los niveles lipídicos deben analizarse dentro de las 2 a 4 semanas y la dosis debe ajustarse en conformidad.

La dosis de 40 mg de HIPOLIPOL debe reservarse para aquellos pacientes que no han alcanzado el C-LDL objetivo de 20 mg.

Al iniciar una terapia con estatinas o al cambiar la terapia con otra estatina por HIPOLIPOL, se debe utilizar precaución al reducir la dosis de HIPOLIPOL. La dosis diaria máxima después de la debe titular de acuerdo con el objetivo terapéutico individual del paciente.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: la dosis inicial recomendada de HIPOLIPOL es de 20 mg una vez al día en pacientes con FH homocigota. La dosis diaria máxima recomendada es de 40 mg. HIPOLIPOL debe usarse en estos pacientes como un adyuvante a otros tratamientos reductores de lípidos (por ejemplo, aféresis de LDL) o si tales tratamientos no se encuentran disponibles. La respuesta a la terapia debe ser

esta subcategoría.

c- Casi todas las personas con factor de riesgo 0-1 tienen un riesgo de 10 años >= 10%; por lo tanto no es necesaria una evaluación del riesgo. Después de que se haya logrado el objetivo del C-LDL, si el TG todavía es >=200 mg/dl, el C-no HDL (C-total menos C-HDL) se transforma en un segundo blanco de la terapia. Los objetivos del C-no HDL, se establecen a 30 mg/dl más altos que los objetivos del C-LDL para cada categoría de riesgo.

En el momento de la hospitalización por un evento coronario, puede considerarse el inicio de una terapia hipolipemiante en el alta si el C-LDL es >= 130 mg/dl. Los pacientes mayores de 20 años de edad deben ser controlados por sus niveles de colesterol elevados cada 5 años.

Antes de iniciar la terapia con HIPOLIPOL, deben excluirse las causas secundarias de hipercolesterolemia (por ejemplo: diabetes mellitus poco controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, dislipoproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, otra terapia medicinal, y alcoholismo), y se debe realizar un perfil lipídico para medir el C-total, C-LDL, C-HDL y TG. Para pacientes con TG<400 mg/dl (<4,5 mmol/L), el C-LDL se puede estimar utilizando la siguiente ecuación: C-LDL=C-total (0,20 x (TG) + C-HDL). Para niveles de TG>400 mg/dl (4,5 mmol/L), esta ecuación es menos exacta y las concentraciones de C-LDL deben determinarse mediante ultracentrifugación. HIPOLIPOL no ha sido estudiado en dislipidemias tipo I, III y V de Fredrickson.

Acción Farmacológica: el colesterol (C) y los triglicéridos (TG) circulan en el torrente sanguíneo como parte de complejos lipoproteicos. Con la ultrafracción, estos complejos se separan en fracciones de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), y lipoproteínas de baja densidad (LDL) que contienen apolipoproteína B-100 (ApoB-100) y fracciones de lipoproteína de alta densidad (HDL).

El colesterol y los TG sintetizados en el hígado se incorporan en la VLDL y se secretan en la circulación para distribuirse a los tejidos periféricos. Los TG son eliminados por la acción de las lipasas, y en una serie de pasos, la VLDL modificada se transforma primero en IDL y luego en LDL rico en colesterol.

Los estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos han establecido que el colesterol LDL alto (C-LDL), el colesterol HDL bajo (C-HDL) y los TG plasmáticos altos promueven la aterosclerosis humana y son factores de riesgo en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

En contraste, los niveles más altos de C-HDL están relacionados con un menor riesgo cardiovascular. Al igual que la LDL, las lipoproteínas ricas en triglicéridos enriquecidas de colesterol, lipoproteínas de alta densidad (HDL), y remanentes, también pueden promover la aterosclerosis. Los triglicéridos plasmáticos elevados por lo general se encuentran con niveles bajos de C-HDL y pequeñas partículas de LDL, así como también en asociación con factores de riesgo metabólicos no lipídicos de la enfermedad cardíaca coronaria (CHD).

Como tales, los TG totales en plasma no han demostrado consistentemente ser un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardíaca. Además, no se ha determinado el efecto independiente de elevar las HDL o descender los TG sobre el riesgo de morbilidad y mortalidad coronaria y cardiovascular. Un estudio in vivo e in vitro, la rosuvasatina produce sus efectos de dos maneras. En primer lugar, aumenta la cantidad de receptores LDL hepáticos sobre la superficie celular, mejorando la captación y catabolismo de LDL. En segundo lugar, la rosuvasatina inhibe la síntesis hepática de VLDL, por lo cual reduce la cantidad total de partículas VLDL y LDL.

La rosuvasatina reduce el colesterol total (C-total), C-LDL, ApoB y C-no HDL (colesterol total/menos C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica (FH), formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta. La rosuvasatina también reduce los TG y produce aumentos en el C-HDL. La rosuvasatina reduce el C-total, C-LDL, colesterol VLDL (C-VLDL), Apo B, C-noHDL y TG, e incrementa el C-HDL en pacientes con hipertigliceridemia aislada.

Farmacocinética

Absorción: en estudios de farmacología clínica llevados a cabo en el hombre, las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvasatina se logran aproximadamente después de 3 a 5 horas de administración oral. Tanto la concentración máxima (Cmax) como el área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo (AUC) aumentaron en una proporción aproximada a la dosis de rosuvasatina. La biodisponibilidad absoluta de rosuvasatina es de aproximadamente el 20%.

La administración de rosuvasatina con alimentos disminuye la velocidad de absorción de la droga en un 20% según lo evaluado por la Cm, pero no hubo efecto en el grado

de absorción según lo evaluado por el AUC. Las concentraciones plasmáticas de rosuvasatina no difieren después de la administración de la droga por la noche o por la mañana. En consecuencia, las reducciones significativas de C-LDL se observaron cuando la rosuvasatina se administra con o sin alimentos, y sin considerar el momento del día en que administra la droga.

Distribución: el volumen medio de distribución en estado de equilibrio de la rosuvasatina es de alrededor de 134 L. La rosuvasatina se une en un 88% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albumina. La unión es reversible e independiente de las concentraciones plasmáticas.

Metabolismo: la rosuvasatina no es extensivamente metabolizada; aproximadamente el 10% de una dosis radionmarcada se recupera como metabolito. El metabolito principal es N-desmetil rosuvasatina, que se forma principalmente por el citocromo P450 2C9, y los estudios in vivo han demostrado que N-desmetil rosuvasatina tiene aproximadamente un sexto a la mitad de la actividad inhibitoria de la rosuvasatina sobre la HMG-CoA reductasa. La rosuvasatina representa más del 90% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa circulante.

Excreción: después de la administración oral, la rosuvasatina y sus metabolitos se excretan principalmente en las heces (90%). La vida media de eliminación (t1/2) de la rosuvasatina es de aproximadamente 19 horas. Después de una dosis intravenosa, aproximadamente el 28% del clearance total del cuerpo fue a través de la vía renal, y el 72% a través de la vía hepática.

Poblaciones especiales

Sexo: no se hallaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvasatina entre hombres y mujeres.

Raza: un análisis farmacocinético de la población no reveló diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre los caucásicos, hispanicos y negros. Sin embargo, estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente dos veces en la exposición promedio (AUC) en sujetos asiáticos cuando se compara con un grupo de control caucásico.

Pacientes geriátricos: no hubo diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvasatina entre las poblaciones geriátricas y no geriátricas (edad >= 65 años). **Pacientes pediátricos:** en un estudio de dosis de HIPOLIPOL en 19 pacientes (10 niñas y 9 niños) entre 10 y 17 años de edad con FH heterocigota recibieron dosis orales únicas y múltiples de rosuvasatina. Tanto la Cmax como el AUC fueron similares a los valores observados en los sujetos adultos a los que se les administró la misma dosis.

Insuficiencia renal: el deterioro renal leve a moderado (clearance de creatinina >= 30 ml/min/1,732) no tuvo influencia sobre la concentración plasmática de la rosuvasatina tras la administración de 20 mg de rosuvasatina o, durante 14 días. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de rosuvasatina aumentaron a un grado clínicamente significativo (aproximadamente 3 veces) en pacientes con deterioro renal severo (CL cr<30 ml/min/1,732) en comparación con sujetos sanos (CL cr>80ml/min/1,732).

Hemodialisis: las concentraciones estables de rosuvasatina en pacientes con hemodialisis crónica fueron aproximadamente 50% mayores en comparación con sujetos voluntarios sanos con función renal normal.

Insuficiencia hepática: en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica, las concentraciones de rosuvasatina aumentaron modestamente. En pacientes con enfermedad de Child-Pugh A, la Cmax y el AUC aumentaron en un 60% y 5%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal. En pacientes con enfermedad de Child-Pugh B, la Cmax y el AUC aumentaron en un 100% y 21%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal.

Peso/ligo y Modo de administración: el paciente debe empezar una dieta estándar reductora del colesterol antes de recibir HIPOLIPOL y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento. HIPOLIPOL puede administrarse como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Hipercolesterolemia familiar (familia heterocigota o no familiar) y dislipidemia mixta (tipo IIa y IIb de Fredrickson): el rango de dosis de HIPOLIPOL es de 5 a 40 mg. La terapia con HIPOLIPOL debe individualizarse de acuerdo con el objetivo de la terapia y la respuesta. La dosis inicial habitual recomendada de HIPOLIPOL es de 10 mg una vez al día. El inicio de la terapia con 5 mg una vez al día puede considerarse para pacientes que requieren reducciones menos agresivas de C-LDL, o quienes tienen factores que predisponen a la miopatía y para aquellas poblaciones tales como pacientes tomando ciclosporina, pacientes asiáticos y pacientes con insuficiencia renal severa.

Para pacientes con hipercolesterolemia marcada C-LDL > 190 mg/dl y lípidos blandos agresivos, se puede considerar una dosis inicial de 20 mg. Después del inicio y/o con el ajuste de HIPOLIPOL, los niveles lipídicos deben analizarse dentro de las 2 a 4 semanas y la dosis debe ajustarse en conformidad.

La dosis de 40 mg de HIPOLIPOL debe reservarse para aquellos pacientes que no han alcanzado el C-LDL objetivo de 20 mg.

Al iniciar una terapia con estatinas o al cambiar la terapia con otra estatina por HIPOLIPOL, se debe utilizar precaución al reducir la dosis de HIPOLIPOL. La dosis diaria máxima después de la debe titular de acuerdo con el objetivo terapéutico individual del paciente.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: la dosis inicial recomendada de HIPOLIPOL es de 20 mg una vez al día en pacientes con FH homocigota. La dosis diaria máxima recomendada es de 40 mg. HIPOLIPOL debe usarse en estos pacientes como un adyuvante a otros tratamientos reductores de lípidos (por ejemplo, aféresis de LDL) o si tales tratamientos no se encuentran disponibles. La respuesta a la terapia debe ser

esta subcategoría.

c- Casi todas las personas con factor de riesgo 0-1 tienen un riesgo de 10 años >= 10%; por lo tanto no es necesaria una evaluación del riesgo. Después de que se haya logrado el objetivo del C-LDL, si el TG todavía es >=200 mg/dl, el C-no HDL (C-total menos C-HDL) se transforma en un segundo blanco de la terapia. Los objetivos del C-no HDL, se establecen a 30 mg/dl más altos que los objetivos del C-LDL para cada categoría de riesgo.

En el momento de la hospitalización por un evento coronario, puede considerarse el inicio de una terapia hipolipemiante en el alta si el C-LDL es >= 130 mg/dl. Los pacientes mayores de 20 años de edad deben ser controlados por sus niveles de colesterol elevados cada 5 años.

Antes de iniciar la terapia con HIPOLIPOL, deben excluirse las causas secundarias de hipercolesterolemia (por ejemplo: diabetes mellitus poco controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, dislipoproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, otra terapia medicinal, y alcoholismo), y se debe realizar un perfil lipídico para medir el C-total, C-LDL, C-HDL y TG. Para pacientes con TG<400 mg/dl (<4,5 mmol/L), el C-LDL se puede estimar utilizando la siguiente ecuación: C-LDL=C-total (0,20 x (TG) + C-HDL). Para niveles de TG>400 mg/dl (4,5 mmol/L), esta ecuación es menos exacta y las concentraciones de C-LDL deben determinarse mediante ultracentrifugación. HIPOLIPOL no ha sido estudiado en dislipidemias tipo I, III y V de Fredrickson.

Acción Farmacológica: el colesterol (C) y los triglicéridos (TG) circulan en el torrente sanguíneo como parte de complejos lipoproteicos. Con la ultrafracción, estos complejos se separan en fracciones de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), y lipoproteínas de baja densidad (LDL) que contienen apolipoproteína B-100 (ApoB-100) y fracciones de lipoproteína de alta densidad (HDL).

El colesterol y los TG sintetizados en el hígado se incorporan en la VLDL y se secretan en la circulación para distribuirse a los tejidos periféricos. Los TG son eliminados por la acción de las lipasas, y en una serie de pasos, la VLDL modificada se transforma primero en IDL y luego en LDL rico en colesterol.

Los estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos han establecido que el colesterol LDL alto (C-LDL), el colesterol HDL bajo (C-HDL) y los TG plasmáticos altos promueven la aterosclerosis humana y son factores de riesgo en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

En contraste, los niveles más altos de C-HDL están relacionados con un menor riesgo cardiovascular. Al igual que la LDL, las lipoproteínas ricas en triglicéridos enriquecidas de colesterol, lipoproteínas de alta densidad (HDL), y remanentes, también pueden promover la aterosclerosis. Los triglicéridos plasmáticos elevados por lo general se encuentran con niveles bajos de C-HDL y pequeñas partículas de LDL, así como también en asociación con factores de riesgo metabólicos no lipídicos de la enfermedad cardíaca coronaria (CHD).

Como tales, los TG totales en plasma no han demostrado consistentemente ser un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardíaca. Además, no se ha determinado el efecto independiente de elevar las HDL o descender los TG sobre el riesgo de morbilidad y mortalidad coronaria y cardiovascular. Un estudio in vivo e in vitro, la rosuvasatina produce sus efectos de dos maneras. En primer lugar, aumenta la cantidad de receptores LDL hepáticos sobre la superficie celular, mejorando la captación y catabolismo de LDL. En segundo lugar, la rosuvasatina inhibe la síntesis hepática de VLDL, por lo cual reduce la cantidad total de partículas VLDL y LDL.

La rosuvasatina reduce el colesterol total (C-total), C-LDL, ApoB y C-no HDL (colesterol total/menos C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica (FH), formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta. La rosuvasatina también reduce los TG y produce aumentos en el C-HDL. La rosuvasatina reduce el C-total, C-LDL, colesterol VLDL (C-VLDL), Apo B, C-noHDL y TG, e incrementa el C-HDL en pacientes con hipertigliceridemia aislada.

Farmacocinética

Absorción: en estudios de farmacología clínica llevados a cabo en el hombre, las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvasatina se logran aproximadamente después de 3 a 5 horas de administración oral. Tanto la concentración máxima (Cmax) como el área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo (AUC) aumentaron en una proporción aproximada a la dosis de rosuvasatina. La biodisponibilidad absoluta de rosuvasatina es de aproximadamente el 20%.

La administración de rosuvasatina con alimentos disminuye la velocidad de absorción de la droga en un 20% según lo evaluado por la Cm, pero no hubo efecto en el grado

de absorción según lo evaluado por el AUC. Las concentraciones plasmáticas de rosuvasatina no difieren después de la administración de la droga por la noche o por la mañana. En consecuencia, las reducciones significativas de C-LDL se observaron cuando la rosuvasatina se administra con o sin alimentos, y sin considerar el momento del día en que administra la droga.

Distribución: el volumen medio de distribución en estado de equilibrio de la rosuvasatina es de alrededor de 134 L. La rosuvasatina se une en un 88% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albumina. La unión es reversible e independiente de las concentraciones plasmáticas.

Metabolismo: la rosuvasatina no es extensivamente metabolizada; aproximadamente el 10% de una dosis radionmarcada se recupera como metabolito. El metabolito principal es N-desmetil rosuvasatina, que se forma principalmente por el citocromo P450 2C9, y los estudios in vivo han demostrado que N-desmetil rosuvasatina tiene aproximadamente un sexto a la mitad de la actividad inhibitoria de la rosuvasatina sobre la HMG-CoA reductasa. La rosuvasatina representa más del 90% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa circulante.

Excreción: después de la administración oral, la rosuvasatina y sus metabolitos se excretan principalmente en las heces (90%). La vida media de eliminación (t1/2) de la rosuvasatina es de aproximadamente 19 horas. Después de una dosis intravenosa, aproximadamente el 28% del clearance total del cuerpo fue a través de la vía renal, y el 72% a través de la vía hepática.

Poblaciones especiales

Sexo: no se hallaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvasatina entre hombres y mujeres.

Raza: un análisis farmacocinético de la población no reveló diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre los caucásicos, hispanicos y negros. Sin embargo, estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente dos veces en la exposición promedio (AUC) en sujetos asiáticos cuando se compara con un grupo de control caucásico.

Pacientes geriátricos: no hubo diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvasatina entre las poblaciones geriátricas y no geriátricas (edad >= 65 años). **Pacientes pediátricos:** en un estudio de dosis de HIPOLIPOL en 19 pacientes (10 niñas y 9 niños) entre 10 y 17 años de edad con FH heterocigota recibieron dosis orales únicas y múltiples de rosuvasatina. Tanto la C