180 mm

HIPOLIPOL® 40

ROSUVASTATINA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta
Industria Argentina

Fórmula: cada comprimido recubierto x 40 mg. contiene: ROSUVASTATINA (como rosuvastatina cálcica) 40,00 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 240,000 mg, lactosa 322,400 mg, croscarmelosa sódica 60,000 mg, povidona K-30 33,500 mg, crospovidona 80,000 mg, talco 24,100 mg, estearato de magnesio 8,000 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 8,500 mg, polietilenglicol 6000 3,700 mg, bióxido de titanio 8,200 mg.

Acción Terapéutica: inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Indicaciones: HIPOLIPOL se indica
1. como adyuvante para la dieta con 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 (familiar heterocigota y no familiar) y dislipidemia mixta (tipo II a y II b de Fredickson);
2. como adyuvante para la dieta para el tratamiento de pacientes con niveles séricos elevados de TG (tipo IV de Fredickson);
3. para reducir el C-LDL, C-total y ApoB en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica 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 cardiaca 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 que se considera la terapia medicinal
CHDa o riesgo equivalente (riesgo a 10 años > 20%)	< 100 mg/dl	>/=100 mg/dl	>/= 130 g/dl (100-129 mg/dl opcional de droga)b
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%
			>/= 160 mg/dl riesgo de 10 años< 10%
Factor de riesgo 0-1 c	< 160 mg/dl	>/=160 mg/dl	>/=190 mg/dl (160-189 mg/ dl) opcional de droga reductora de LDL

a- CHD: enfermedad cardiaca coronaria.
b- Algunas Autoridades recomiendan el uso de drogas reductoras de LDL en esta categoría si con TLC no se puede alcanzar 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 diferir 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, disproteinemias, 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 Fredickson.

Acción Farmacológica
El colesterol (C) y los triglicéridos (TG) circulan en el torrente sanguíneo como parte de complejos lipoprotéicos. Con la ultracentrifugación, 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.
La IDL y la LDL se eliminan en la circulación principalmente por los receptores ApoB/E de alta afinidad, que se expresan hasta el grado máximo en las células hepáticas. Existe la hipótesis de que la HDL participa en el transporte reverso del colesterol desde los tejidos hasta el hígado nuevamente.
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, incluyendo VLDL, IDL 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 cardiaca coronaria (CHD).
Como tales, los TG totales en plasma no han demostrado consistentemente ser un factor de riesgo independiente para la cardiopatía coronaria.
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.
Mecanismo de acción
La rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima que limita la velocidad, la cual convierte la coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutaril en mevalonato, un precursor para el colesterol.
Los estudios in vivo realizados en animales, y los estudios in vitro en células cultivadas de animales y humanos han demostrado que la rosuvastatina tiene una gran y selectiva captación en el hígado, el órgano blanco para reducir el colesterol.
En estudios in vivo e in vitro, la rosuvastatina 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 rosuvastatina inhibe la síntesis hepática de VLDL, por lo cual reduce la cantidad total de partículas VLDL y LDL.
La rosuvastatina 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 rosuvastatina también reduce los TG y produce aumentos en el C-HDL. La rosuvastatina reduce el C-Total, C-LDL, colesterol VLDL (C-VLDL), Apo B, C-noHDL y TG, e incrementa el C-HDL en pacientes con hipertrigliceridemia aislada.

Farmacocinética
Absorción: en estudios de farmacología clínica llevados a cabo en el hombre, las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina 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 rosuvastatina. La biodisponibilidad absoluta de rosuvastatina es de aproximadamente el 20%.
La administración de rosuvastatina 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 rosuvastatina 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 rosuvastatina 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 rosuvastatina es de alrededor de 134 L. La rosuvastatina se une en un 88% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. La unión es reversible e independiente de las concentraciones plasmáticas.
Metabolismo: la rosuvastatina no es extensivamente metabolizada; aproximadamente el 10% de una dosis radiomarcada se recupera como metabolito. El metabolito principal es N-desmetil rosuvastatina, que se forma principalmente por el citocromo P450 2C9, y los estudios in vitro han demostrado que N-desmetil rosuvastatina tiene aproximadamente un sexto a la mitad de la actividad inhibitoria de la rosuvastatina sobre la HMG-CA reductasa. En total, la rosuvastatina representa más del 90% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa circulante.
Excreción: después de la administración oral, la rosuvastatina y sus metabolitos se excretan principalmente en las heces (90%). La vida media de eliminación (t1/2) de la rosuvastatina 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 rosuvastatina entre hombres y mujeres.
Raza: un análisis farmacocinético de la población no reveló diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre los caucásicos, hispánicos 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 rosuvastatina entre las poblaciones geriátricas y no geriátricas (edad >/=65 años).
Pacientes pediátricos: en un estudio farmacocinético, 18 pacientes (9 niños y 9 niñas) entre 10 y 17 años de edad con FH heterocigota recibieron dosis orales únicas y múltiples de rosuvastatina. 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 rosuvastatina tras la administración de 20 mg de rosuvastatina v.o. durante 14 días. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina 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).

Hemodiálisis: las concentraciones estables de rosuvastatina en pacientes con hemodiálisis 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 rosuvastatina 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.

Posología 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 Fredickson): 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 del 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 blanco 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 primero la dosis inicial adecuada de HIPOLIPOL y sólo después se 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 homocigótica. 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 estimada a partir de niveles de aféresis de C-LDL.
Dosis en pacientes asiáticos: el inicio de la terapia debería realizarse con HIPOLIPOL 5 mg una vez al día. El potencial de mayores exposiciones sistémicas en relación a los caucásicos es relevante cuando se considera un escalamiento de la dosis donde la hipercolesterolemia no se controla de manera adecuada con dosis de 5, 10 o 20 mg una vez al día.
Dosis en pacientes que toman ciclosporinas: la terapia debe limitarse a HIPOLIPOL 5 mg una vez al día.
Terapia concomitante reductora de lípidos: el efecto de HIPOLIPOL en el C-LDL y C-total puede aumentar cuando se usa en combinación con una resina de unión al ácido biliar. Si HIPOLIPOL se usa en combinación con gemfibrozil, la dosis de HIPOLIPOL se debe limitar a 10 mg una vez al día.
Dosis en pacientes con insuficiencia renal: no es necesaria una modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Para pacientes con deterioro renal severo (CLcr<30ml/min/1,732) que no tienen hemodiálisis, la dosis de HIPOLIPOL debe iniciarse con 5 mg una vez al día y no debe exceder los 10 mg una vez al día.

Contraindicaciones
HIPOLIPOL está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este producto. La rosuvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa o con elevaciones persistentes inexplicables de transaminasas séricas.
Embarazo y lactancia: la aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de drogas reductoras de lípidos durante el embarazo debe tener poco impacto en el resultado de una terapia a largo plazo de hipercolesterolemia primaria. El colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son componentes esenciales para el desarrollo fetal (incluyendo la síntesis de esteroides y de membranas celulares). 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, pueden causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada. Por lo tanto los inhibidores de la HMG-CoA reductasa están contraindicados durante el embarazo y en madres en período de lactancia. La rosuvastatina debe administrarse a mujeres en edad fértil sólo cuando dichas pacientes tienen una alta improbabilidad de concebir y han sido informadas sobre los peligros potenciales. Si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo este fármaco, se debe discontinuar la terapia de inmediato y se debe informar a la paciente sobre el peligro potencial para el feto.

Advertencias y Precauciones
Enzimas hepáticas: los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, al igual que otras terapias reductoras de lípidos se han relacionado con anormalidades bioquímicas de la función hepática. La incidencia de las elevaciones persistentes (>3 veces el límite superior normal que se produce en 2 o más ocasiones consecutivas) en las transaminasas séricas en estudios de dosis fija fue 0,4; 0,0; 0,0; 0,1% en pacientes que recibieron rosuvastatina 5, 10, 20 y 40 mg respectivamente. En la mayoría de los casos, las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron o mejoraron con la terapia continua o después de una breve interrupción en la terapia de rosuvastatina, las cuales se resolvieron después de la discontinuación de la terapia. No hubo casos de insuficiencia hepática o enfermedad hepática irreversible en estos ensayos.
Se recomienda que las pruebas de función hepática se realicen antes y a las 12 semanas después del inicio de la terapia y ante cualquier aumento de la dosis, y periódicamente (por ejemplo, semestralmente) de allí en adelante.
Los cambios en las enzima hepáticas por lo general se producen en los primeros 3 meses de tratamiento con rosuvastatina. Los pacientes que desarrollan mayores niveles de transaminasas deben ser controlados hasta que las anormalidades se hayan resuelto. Si un aumento en ALT o AST de >3 veces persiste, se recomienda la reducción de la dosis o la discontinuación de rosuvastatina.
La rosuvastatina se debe usar con precaución en pacientes que ingieren cantidades importantes de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes inexplicables de transaminasas son contraindicaciones para el uso de rosuvastatina.
Miopatía/rabdomiólisis: se han informado casos poco frecuentes de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda debido a mioglobinuria con rosuvastatina y con otras drogas de

esta clase.
En pacientes tratados con rosuvastatina se ha informado mialgia no complicada. Las elevaciones de la creatinquinasa (CK) (>10 veces el límite superior de lo normal) se produjeron en 0,2% a 0,4% de los pacientes tratados con rosuvastatina en dosis de hasta 40 mg en estudios clínicos. La miopatía relacionada con el tratamiento, definido como dolores musculares o debilidad muscular junto con aumentos en los valores de CK>10 veces el límite superior al normal, se informó en hasta el 0,1% de pacientes que tomaban dosis de hasta 40 mg de rosuvastatina en estudios clínicos.
En ensayos clínicos, la incidencia de miopatía y rabdomiólisis aumentó con las dosis de rosuvastatina superiores al rango de dosis recomendado (5 a 40 mg). En la experiencia poscomercialización se han reportado efectos sobre el músculo esquelético, por ejemplo mialgia no complicada, miopatía y con poca frecuencia, rabdomiólisis, en los pacientes tratados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la rosuvastatina. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa los reportes de rabdomiólisis con rosuvastatina son poco frecuentes, pero lo son más con la dosis máxima comercializada (40 mg). Los factores que pueden predisponer a los pacientes a la miopatía con inhibidores de HMG-CoA reductasa incluyen edad avanzada (>/= 65 años), hipotiroidismo e insuficiencia renal.
En consecuencia
1. La rosuvastatina se debe prescribir con cuidado en pacientes con factores que tienen predisposición a la miopatía, tal como, el deterioro renal, edad avanzada e hipotiroidismo tratado inadecuadamente.
2. Se debe advertir a los pacientes que informen de inmediato la presencia de dolor muscular, la sensibilidad o la debilidad muscular inexplicable, particularmente si esta acompañado por malestar o fiebre. La terapia con rosuvastatina se debe discontinuar si se producen niveles marcadamente elevados de CK o si se diagnostica o sospecha miopatía.
3. La dosis de 40 mg de rosuvastatina se reserva sólo para aquellos pacientes que no han logrado su objetivo de C-LDL utilizando la dosis de 20 mg de rosuvastatina una vez por día.
4. El riesgo de miopatía durante el tratamiento con rosuvastatina puede aumentar con la administración concurrente de otras terapias reductoras de lípidos o ciclosporinas. El beneficio de las alteraciones adicionales en los niveles de lípidos por el uso combinado de rosuvastatina con fibratos o niacina debe ser evaluado cuidadosamente contra los riesgos potenciales de esta combinación. La terapia combinada con rosuvastatina y gemfibrozil por lo general debe evitarse.
5. El riesgo de miopatía durante el tratamiento con rosuvastatina puede aumentar en circunstancias que aumentan las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina.
6. La terapia con rosuvastatina también debe ser transitoriamente discontinuada en cualquier paciente con una condición aguda, seria, indicativa de miopatía o con predisposición al desarrollo de insuficiencia renal debida a rabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos, o convulsiones no controladas).
Se han reportado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada durante o después del tratamiento con estatinas. La miopatía necrotizante inmunomediada se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y elevación de CPK, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas.
Precauciones generales
La administración de 20 mg de rosuvastatina a pacientes con insuficiencia renal severa (CL cr <30 ml/min/1,723) produjo un aumento de 3 veces en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en comparación con voluntarios sanos.
Los estudios farmacocinéticos muestran una elevación de aproximadamente 2 veces en la exposición promedio en poblaciones asiáticas (o de origen filipino, chino, japonés, coreano, vietnamita o aquellos de Asia-India) en comparación con un grupo controlado de caucásicos. Sin embargo, estos aumentos se deben considerar cuando se toman decisiones sobre la rosuvastatina para pacientes de ascendencia asiática.
Información para pacientes: se debe advertir a los pacientes que informen de inmediato el dolor, la sensibilidad y la debilidad muscular inexplicados, particularmente si están acompañados de malestar o fiebre.
Cuando se toma rosuvastatina con un antiácido combinado de aluminio y magnesio, el antiácido debe tomarse al menos 2 horas después de la administración de rosuvastatina.
Ensayos de laboratorio: en el programa de ensayos clínicos de rosuvastatina, se observaron proteinuria positiva con tira reactiva (dipstick) y hematuria microscópica entre los pacientes tratados con rosuvastatina, predominantemente en pacientes a los que se les administró una dosis mayor a la recomendada (es decir: 80 mg). Sin embargo, este hallazgo fue más frecuente en pacientes que tomaban rosuvastatina 40 mg, cuando se comparó con dosis menores de rosuvastatina o estatinas comparables, si bien fue generalmente transitorio y no se asoció con el empeoramiento de la función renal. Si bien se desconoce la significación clínica de este hallazgo, se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes tratados con rosuvastatina 40 mg con proteinuria persistente e inexplicable durante los exámenes rutinarios de orina.
Función endócrina: si bien los estudios clínicos han demostrado que la rosuvastatina sola no reduce la concentración plasmática basal de cortisol ni deteriora la reserva adrenal, se debe tener cuidado si se administra cualquier inhibidor de la HMG-CoA reductasa u otro agente para reducir los niveles de colesterol concomitantemente con drogas que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas tales como el ketoconazol, espironolactona, y cimetidina.
Toxicidad del SNC: las lesiones vasculares del SNC, caracterizadas por hemorragia perivascular, edema e infiltración celular mononuclear de los espacios perivasculares, se han observado en perros tratados con varios otros miembros de esta clase de droga. Una droga químicamente similar produjo una degeneración del nervio óptico dependiente de la dosis (degeneración Walleriana de fibras retinogeniculadas) en perros, a una dosis que produjo niveles plasmáticos de droga aproximadamente 30 veces mayores que el nivel medio de droga en seres humanos tratados con la dosis más alta recomendada. El edema, la hemorragia, y la necrosis parcial en el intersticio del plexo coroideo se observó en una perra sacrificada en el día 24 con 90 mg/kg/día por sonda oral (exposiciones sistémicas de 100 veces la exposición humana a 40 mg/día sobre la base de comparaciones del AUC). Se observó opacidad corneal en perros tratados durante 52 semanas con 6 mg/kg/día por día por sonda oral (exposiciones sistémicas de 20 veces la exposición humana con 40 mg/día sobre la base de comparaciones del AUC. Se observaron cataratas en perros tratados durante 12 semanas por sonda oral con 30 mg/kg/día (exposiciones sistémicas de 60 veces la exposición humana con 40 mg/día sobre la base de comparaciones del AUC). Se observaron cataratas en perros tratados durante 12 semanas por sonda oral con 30 mg/kg/día comparaciones del AUC). Se observaron displasia retinal y pérdida retinal en perros tratados durante 4 semanas por sonda oral con 90 mg/kg/día (exposiciones sistémicas de 100 veces la exposición humana con 40 mg/día en base al AUC) después del tratamiento de hasta un año, no revelaron hallazgos retinales.
Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: en un estudio de carcinogenicidad de 104 semanas de duración, realizado en ratas con niveles de dosis de 2,20, 60 u 80 mg/kg/día por sonda oral, la incidencia de pólipos estromales uterinos aumentó significativamente en hembras con 80 mg/kg/día a una exposición sistémica de 20 veces la exposición humana con

180 mm

390 mm

40 mg/día sobre la base del AUC.
No se observó una mayor incidencia de pólipos con dosis menores.
En un estudio de carcinogenicidad de 107 semanas de duración, realizado en ratones a los que se les administró 10, 60, 200 mg/kg/día por sonda oral, se observó una mayor incidencia de adenoma/carcinoma hepatocelular con 200 mg/kg/día a exposiciones sistémicas de 20 veces la exposición humana con 40 mg/día en base a la AUC. No se observó una mayor incidencia de tumores hepatocelulares con dosis menores.
La rosuvastatina no fue mutagénica ni clastogénica con o sin activación metabólica en la prueba de Ames con Salmonella typhimurium y Escherichia coli, el ensayo de linfoma de ratón, y el ensayo de aberración cromosómica en células pulmonares de hámster chino.
La rosuvastatina fue negativa en el ensayo del micronúcleo del ratón in vivo. En estudios de fertilidad en ratas con dosis por sonda oral de 5, 15, 50 mg/kg/día, los machos fueron tratados durante 9 semanas antes y durante todo el apareamiento y las hembras fueron tratadas 2 semanas antes al apareamiento y durante el apareamiento hasta el día 7 de gestación.
No se observó ningún evento adverso en la fertilidad con 50 mg/kg/día (exposiciones sistémicas de hasta 10 veces la exposición humana con 40 mg/día en base a las comparaciones es del AUC). En los testículos de perros tratados con rosuvastatina con 30 mg/kg/día durante un mes, se observaron células gigantes espermáticas. Las células gigantes espermáticas se observaron en monos después del tratamiento de 6 meses con 30 mg/kg/día además de la vacuolación del epitelio tubular seminífero.
Las exposiciones en el perro fueron de 20 veces y en el mono de 10 veces la exposición humana con 40 mg/día en base a las comparaciones del área de superficie corporal. Se ha observado hallazgos similares con otras drogas en esta clase.
Embarazo: embarazo categoría X. (ver Contraindicaciones). La rosuvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La rosuvastatina está contraindicada en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. La seguridad en mujeres embarazadas no se ha establecido. No hay estudios adecuados ni bien controlados de rosuvastatina en mujeres embarazadas. La rosuvastatina cruza la placenta y se encuentra en el tejido fetal y líquido amniótico en un 3% y 20%, respectivamente. Se observó una mayor distribución del tejido fetal (25% de concentración plasmática a nivel materno) en conejas después de una dosis única por sonda oral de 1 mg/kg en el día 18 de gestación. Si esta droga se administra a una mujer con potencial reproductivo, se le debe informar a la paciente del peligro potencial para el feto.
En las ratas hembras, la dosis administrada de 5, 15,50 mg/kg/día de rosuvastatina por sonda oral antes del apareamiento y continuada hasta el día 7 posterior al coito produjeron un menor peso del cuerpo fetal (crias hembra) y una osificación tardía con la dosis alta (exposiciones sistémicas) de 10 veces la exposición humana 40 mg/día en base a las comparaciones del AUC.
En ratas preñadas, las dosis administradas por sonda oral de 2, 10 y 50 mg/kg/día desde el día 7 de gestación hasta el día 21 de lactancia (destete), disminuyeron la supervivencia de crías ocurrida en grupos a los que se les administró 50 mg/kg/día, exposiciones sistémicas >/= 12 veces la exposición humana con 40 mg/día en base a comparaciones del área de la superficie corporal.
En conejas preñadas a las que se les administró por sonda oral dosis de 0,3; 1,3 mg/kg/día desde el día 6 de gestación hasta el día 18 de lactancia (destete), exposiciones equivalentes a la exposición humana con 40 mg/día en base a comparaciones del área de superficie corporal, se observó una menor viabilidad fetal y mortalidad a nivel materno.
La rosuvastatina no fue teratogénica en ratas con </= 25 mg/kg/día o en conejos con </= 3 (exposiciones sistémicas equivalente a la exposición humana con 40 mg/día en base al AUC o comparación del área de superficie corporal, respectivamente).
Mujeres en período de lactancia: se desconoce si la rosuvastatina se excreta en la leche humana. Los estudios en ratas lactantes han demostrado que la rosuvastatina se secreta en la leche materna a niveles 3 veces más altos que la obtenida en el plasma después de la administración por sonda oral. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana y debido a potencial de reacciones adversas serias en lactantes con rosuvastatina, se debe tomar la decisión si discontinuar la lactancia o la administración de rosuvastatina teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.
Uso pediátrico: la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos no se han establecido. La experiencia de tratamiento con rosuvastatina en una población pediátrica es limitada a 8 pacientes con FH homocigótica. Ninguno de estos pacientes fue menor a los 8 años de edad.
Uso geriátrico: de los 10.275 pacientes en estudios clínicos con rosuvastatina, 3.159 (31%) tenían 65 años y más; y 698 (6,8%) tenían 75 años y más. La frecuencia total de eventos adversos y tipos de eventos adversos fueron similares en pacientes mayores y menores a los 65 años.
Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción
Citocromo P450 3A4: datos obtenidos in vitro e in vivo indican que el clearance de rosuvastatina no es dependiente del metabolismo por el citocromo P450 3 A4 en una porción clínicamente significativa, lo cual se ha confirmado en estudios con inhibidores del citocromo P450 3A4 conocidos (ketoconazol, eritromicina, itraconazol).
Ketoconazol: la coadministración de ketoconazol (200 mg dos veces al día por 7 días) con rosuvastatina (80 mg) no mostró cambios en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina.
Eritromicina: la coadministración de eritromicina (500 mg cuatro veces al día por 7 días) con rosuvastatina (80 mg) mostró un descenso en el AUC y la Cmax de rosuvastatina al 20% y 31%, respectivamente. Estas reducciones fueron consideradas clínicamente significativas.
Itraconazol: itraconazol (200 mg una vez al día por 5 días) resulto en un 39% y 20% de aumento en el AUC de rosuvastatina después de 10 mg y 80 mg de dosis respectivamente. Estos aumentos no se consideraron clínicamente significativos.
Fluconazol: la coadministración de fluconazol (200 mg una vez al día por 11 días) con rosuvastatina 80 mg resulto en un 14 % de aumento en el AUC de rosuvastatina. Este aumento no se consideró clínicamente significativo.
Ciclosporina: cuando se coadministró rosuvastatina 10 mg con ciclosporina en pacientes con trasplante cardiaco, la Cmax media y el AUC medio de rosuvastatina aumentaron 11 veces y 2 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Se considera que estos aumentos son clínicamente significativos y requieren especial consideración en la administración de rosuvastatina a pacientes que toman ciclosporina concomitante.
Warfarina: la coadministración de rosuvastatina a pacientes tratados con warfarina produjo aumentos clínicamente significativos en RIN (>4, admisión 2-3). En pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y rosuvastatina concomitantemente, el RIN debe administrarse antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina y con la frecuencia suficiente durante la terapia precoz para asegurar que no se produzca ninguna alteración significativa del RIN.

Una vez que se ha documentado un tiempo de RIN estable, se puede controlar el RIN en los intervalos generalmente recomendados para los pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si la dosis de rosuvastatina se cambia, se debe repetir el mismo procedimiento.
La terapia de rosuvastatina no se ha asociado con sangrado o con cambios de RIN en pacientes que no toman anticoagulantes.
Digoxina: la coadministración de digoxina (0,5 mg) con rosuvastatina (40 mg) no mostró cambios en las concentraciones plasmáticas de digoxina.
Gemfibrozil: la coadministración de una dosis única de rosuvastatina a voluntarios sanos tratados con gemfibrozil (600 mg dos veces al día), produjo 2,2 y 1,9 veces, respectivamente un aumento en la Cmax media y al AUC medio de rosuvastatina (ver Posología y Modo de administración).
Fenofibrato: la coadministración de fenofibratos (67 mg tres veces al día) con rosuvastatina (10 mg) resultó en cambios no significativos en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina o fenofibrato.
Antiácidos: la coadministración de un antiácido (o la combinación de hidróxido de aluminio y magnesio) con rosuvastatina (40 mg) proporciona un descenso en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina del 54%. Sin embargo, cuando se administró un antiácido dos horas después de la rosuvastatina, no hubo cambios significativos en rosuvastatina.
Anticonceptivos orales: la coadministración de anticonceptivos orales (etinilestradiol y norgestrel) con rosuvastatina resultó en un aumento de la concentración plasmática de etinilestradiol y norgestrel en un 26 y 34% respectivamente.

Reacciones adversas
La rosuvastatina por lo general tiene buena tolerancia. Las reacciones adversas por lo general han sido leves y transitorias. En estudios clínicos de 10.275 pacientes, el 3,7% discontinuó la terapia debido a experiencias adversas atribuibles a la rosuvastatina.
Las reacciones adversas más frecuentes que se consideran estar relacionadas con la rosuvastatina fueron mialgia, constipación, astenia, dolor abdominal y náuseas.
Experiencias clínicas adversas: las experiencias clínicas, sin considerar la evaluación de causalidad, informadas en >/= 2% de pacientes en estudios clínicos con control de placebo de rosuvastatina se muestran en la tabla 2; la discontinuación debido a eventos adversos en estos estudios de hasta 12 semanas de duración se produjeron en el 3% de pacientes tratados con rosuvastatina y el 5% tratado con placebo.

Tabla 2: Eventos Adversos en Estudios con Control de Placebo.

Evento adversos	Rosuvastatina N=744	Placebo N=382
Faringitis	9,0	7,6
Dolor de cabeza	5,5	5,0
Diarrea	3,4	2,9
Dispepsia	3,4	3,1
Náuseas	3,4	3,1
Mialgias	2,8	1,3
Astenia	2,7	2,6
Dolor de espalda	2,6	2,4
Síndrome gripal	2,3	1,8
Infección del tracto urinario	2,3	1,6
Rinitis	2,2	2,1
Sinusitis	2,0	1,8

Además se informaron los siguientes eventos adversos, sin considerar la evaluación de la causalidad, en >/= 1% de 10.275 pacientes tratados con rosuvastatina en estudios clínicos.
Generales: dolor abdominal, lesión accidental, dol