



# LA MAYOR POTENCIA EN REDUCCIÓN

# ROSVADEN

ROSUVASTATINA

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA (IPP-A)

**1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:** ROSVADEN

**2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:** ROSUVASTATINA

**3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** TABLETAS

Rosuvastatina cálcica equivalente a 10 mg 20 mg 40 mg de rosuvastatina

Excipiente cbp 1 Tableta 1 Tableta 1 Tableta

**4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Rosuvastatina está indicada para la reducción de los niveles elevados de colesterol total, colesterol LDL, ApoB, colesterol no-HDL y triglicéridos y para incrementar los niveles de colesterol HDL en pacientes adultos con hiperlipidemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta (Fredrickson tipo IIa y IIb), cuando la dieta y el ejercicio tienen una respuesta inadecuada. Rosuvastatina también está indicada en el tratamiento de hipertrigliceridemia con aumento de VLDL (Fredrickson Tipo IV), ya sea solo o como coadyuvante en la dieta y otros tratamientos para reducción de lípidos (por ejemplo, aféresis LDL). Rosuvastatina está indicada, junto con una dieta adecuada, para disminución la velocidad de progresión de la aterosclerosis en pacientes adultos como parte de la estrategia de tratamiento para bajar el colesterol total y alcanzar los niveles de colesterol LDL deseados. Rosuvastatina está indicada en la prevención de las enfermedades cardiovasculares: infarto de miocardio, ictus, mortalidad cardiovascular y total. Los beneficios del tratamiento se manifiestan sobre todo en pacientes que han padecido una enfermedad cardiovascular o con un riesgo cardiovascular alto. **5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:** Farmacocinética: Absorción: Después de su administración oral tanto las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>máx</sub>) de la rosuvastatina como los valores de la curva concentración en plasma en función del tiempo (AUC) de cero a 24 horas aumentaron en forma lineal con las dosis (20-80 mg): Después de dosis repetidas se observó acumulación escasa o nula. La biodisponibilidad absoluta de la rosuvastatina es aproximadamente del 20%. La comida aumenta la velocidad de absorción de la rosuvastatina en un 20%, pero el grado de absorción permanece invariable. Distribución: Cuando se alcanza el estado de equilibrio (steady state) el volumen de distribución medio de la rosuvastatina es de 134 L. La rosuvastatina se une de manera reversible a las proteínas plasmáticas (88%), siendo esta unión independiente de las concentraciones plasmáticas hepáticas. Metabolismo: La rosuvastatina es metabolizada solo en un 10%. Los principales metabolitos identificados son el metabolito N-desmetilado y la lactona. El metabolito N-desmetilado es aproximadamente 50% menos activo que la rosuvastatina, mientras que la lactona carece de actividad clínica. Los estudios in vitro en hepatocitos y microsomas humanos muestran un

metabolismo lento y limitado (5-50% durante 3 días), que tiene lugar principalmente a través de la isoenzima CYP 2C9 del citocromo P450. El N-desmetil-rosuvastatina, el metabolito principal de la rosuvastatina, tiene aproximadamente de un sexto a un medio de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa del fármaco nativo. Eliminación: La rosuvastatina se excreta principalmente por vía biliar, y se recupera en heces el 90% de una sola dosis oral de rosuvastatina radioactiva (el 92% como fármaco nativo y el 8% como metabolitos) y el 10% en orina. En voluntarios sanos, la vida media de eliminación terminal (t<sub>1/2β</sub>) de una sola dosis oral de rosuvastatina 40 mg es de alrededor de 18-24 horas. Farmacodinamia: Rosuvastatina es un potente inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa. La rosuvastatina es una de las estatinas más potentes con una IC<sub>50</sub> de la actividad enzimática del orden de 5.4 nmol/L tanto en estudios in vitro como en cultivos de hepatocitos. Además, la inhibición de la síntesis de colesterol con rosuvastatina es más prolongada que la lograda por las demás estatinas: siete horas después de la administración oral en ratas, la rosuvastatina inhibió la síntesis hepática de colesterol en un 62%, frente a un 13% con simvastatina y un 7% con atorvastatina. Adicionalmente, el metabolito principal de la rosuvastatina N-desmetil rosuvastatina, tiene actividad inhibitoria frente a la HMG-CoA reductasa (1/6 de la rosuvastatina nativa) lo que podría explicar en parte, la larga duración del efecto de este fármaco. Los estudios in vivo e in vitro revelan que la rosuvastatina es captada eficiente y selectivamente por las células hepáticas, mientras que en los fibroblastos y otras células no hepáticas, la captación es mucho menor. En particular, en los cultivos de miocitos humanos, la rosuvastatina es menos activa que la atorvastatina y la simvastatina como inhibidor de la síntesis del colesterol. Esta menor actividad puede ser importante en la reducción de la toxicidad de las estatinas sobre las células musculares, toxicidad que se traduce como es sabido en rabdomiólisis, mialgias y aumentos de la creatina fosfoquinasa (CPK). Adicionalmente, la rosuvastatina incrementa la eliminación del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), reduciendo además el colesterol total, los triglicéridos y la apolipoproteína B en el plasma, con incremento de HDL. Otros efectos farmacológicos observados in vivo e in vitro señalan una mejoría en la función endotelial, efectos anti-inflamatorios, efectos protectores vasculares, cardíacos y cerebrales, y mejorías en la función neural. Recientes estudios clínicos han puesto de manifiesto. Poblaciones especiales: Insuficiencia renal: no es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada En pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina [CLCR] <30ml/min. /1.72m<sup>2</sup>.) que no están sometidos a hemodiálisis se recomienda modificar la dosis a 5mg por

día sin exceder los 10mg por día. Insuficiencia Hepática: Después de una sola administración oral diaria de rosuvastatina 10 mg durante 14 días, el área bajo la curva concentración en función del tiempo y los valores máximos de la concentración en plasma de la rosuvastatina aumentaron un 5% y un 54% en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) y un 21% y un 113% en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) en comparación con los valores observados en pacientes con función hepática normal. **6. CONTRAINDICACIONES:** Está contraindicado en hipersensibilidad a rosuvastatina o a componentes de la fórmula. La rosuvastatina, al igual que otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa (incluyendo colestasis, encefalopatía hepática, hepatitis e ictericia) o elevaciones persistentes inexplicables en las concentraciones séricas de aminotransferasa. Además, los pacientes deberán minimizar el consumo de alcohol mientras reciban terapia con rosuvastatina y ésta deberá evitarse en pacientes con alcoholismo. La rosuvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa ha ocasionado en algunas ocasiones no muy frecuente rhabdomiólisis e insuficiencia renal secundaria a una mioglobinuria. Se han comunicado casos de migraña en pacientes tratados con rosuvastatina y elevaciones de la creatinincinasa (> 10 veces el valor normal en el 0.4% de los pacientes tratados con 40 mg/día de rosuvastatina). Los efectos sobre el músculo esquelético son dosis-dependientes, siendo mayores con las dosis de 40 mg/kg. Algunos factores que pueden predisponer a la aparición de migraña, miopatía y rhabdomiólisis son la edad avanzada, el hipotiroidismo y la insuficiencia renal. Además, el riesgo de miopatías aumenta cuando la rosuvastatina se administra concomitantemente con otros fármacos hipolipemiantes, en particular los fibratos y la niacina. En particular se debe evitar la administración concomitante de gemfibrozil y rosuvastatina. No se deberá usar en pacientes con condiciones agudas y serias que hagan sospechar de miopatía o con predisposición a desarrollar falla renal secundaria a rhabdomiólisis (por ej., sepsis, hipotensión, cirugía mayor, trauma, desórdenes metabólicos, endocrinos o electrolíticos severos, convulsiones incontroladas). También está contraindicada en el embarazo. **7. PRECAUCIONES GENERALES:** Rosuvastatina se debe administrar con cautela a los sujetos con antecedentes de hepatopatía o con un consumo elevado de alcohol (hay que evitar el uso en la hepatopatía activa). El hipotiroidismo se debe controlar adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Rosuvastatina. Las pruebas de función hepática deben realizarse antes y al cabo de 1-3 meses de tratamiento y luego en intervalos semestrales durante 1 año, salvo que sea necesario efectuarlo antes por signos y síntomas compatibles con hepatotoxicidad. El tratamiento se suspenderá si la concentración sérica de transaminasas se eleva y persiste hasta un nivel tres veces superior al intervalo de referencia. Se recomienda disminuir la dosis de Rosuvastatina en pacientes con una depuración de creatinina <30 mL/min. Las concentraciones en suero de rosuvastatina se incrementan un 50% en pacientes con hemodiálisis en comparación con pacientes con función renal normal. Se han reportado efectos a nivel muscular como migrañas y miopatías. Por lo tanto, los pacientes deben reportar inmediatamente dolores musculares inexplicables o debilidad. Se les debe medir niveles de CK y se discontinuará la terapia si los niveles están marcadamente elevados o si, de acuerdo a la observación clínica, se diagnóstica o sospecha de miopatía. En algunos casos se ha observado proteinuria, la cual es transitoria y no es predictiva de un daño renal progresivo. **8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Las estatinas se clasifican dentro de la categoría X de riesgo en el embarazo. La rosuvastatina atraviesa la placenta y se ha encontrado en el líquido amniótico y en los tejidos fetales en concentraciones del 20 y 3%, respectivamente, con respecto a las concentraciones plasmáticas

de la madre después de una dosis oral de 25 mg/kg en las ratas preñadas, y en concentraciones todavía más altas en las conejas. Es por tanto muy posible que en el feto humano se obtengan concentraciones elevadas de rosuvastatina si se administra este fármaco durante la gestación. El colesterol y otros productos intermedios son importantes para el desarrollo fetal, por lo que las mujeres embarazadas deberán evitar su utilización. En caso de querer embarazarse deben de informar a su médico y en el caso de quedar embarazadas, se deberá discontinuar inmediatamente la administración de este fármaco. Se desconoce si la rosuvastatina se excreta en la leche humana, pero se sabe que en las ratas, se encuentran en la leche concentraciones de rosuvastatina 3 veces más elevadas que las concentraciones correspondientes en sangre. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna humana y que la inhibición de la síntesis del colesterol puede ocasionar efectos adversos en el lactante, se debe discontinuar el tratamiento con rosuvastatina durante la lactancia, o recurrir a la lactancia artificial. **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Rosuvastatina generalmente es bien tolerada a dosis de 10-40 mg/día. Las reacciones adversas probablemente relacionadas con rosuvastatina más frecuentemente (>=2%) son dolor muscular, constipación, astenia, dolor abdominal, y náuseas. Trastornos del sistema nervioso: Común: cefalea, mareo. Trastornos gastrointestinales: Común: constipación, náuseas, dolor abdominal. Trastornos óseos, del tejido conectivo y musculoesqueléticos: Común: migraña, artritis y artralgia. Raro: miopatía. En ensayos clínicos, se han reportado pocos casos de rhabdomiólisis en sujetos que recibieron 80 mg de rosuvastatina, los que ocasionalmente se asociaron con el deterioro de la función renal. Todos esos casos mejoraron con la interrupción de la terapia. Otros efectos adversos: Estos efectos adversos están clasificados como raros: progresión de cataratas (se ha reportado en pacientes en tratamiento con inhibidores de la HMG CoA, usualmente ocurre después de varios meses de la terapia), impotencia (disfunción eréctil) Rash y prurito (>=2%) Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas a la droga tiende a aumentar con el aumento de la dosis. **10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Inhibidores de la HMG-CoA: La rosuvastatina no debe administrarse junto con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa (Estatinas). La administración de más de un inhibidor de HMG-CoA reductasa puede duplicar la terapia e incrementar el riesgo de toxicidad farmacológica incluyendo miopatía y rhabdomiólisis. Acido Nicotínico: Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se han administrado con seguridad junto con niacina (ácido nicotínico) en algunos pacientes. Sin embargo, se debe considerar el riesgo potencial de miopatía. La terapia combinada de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y dosis de niacina para reducción de lípidos (como vitamina B3 como ácido nicotínico) se ha relacionado con miopatía y rhabdomiólisis. Durante la terapia, monitorear los síntomas y signos de miopatía y realizar mediciones CK periódicamente. Fibratos: Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se han administrado de manera segura con derivados de ácido fibríco en algunos pacientes. Sin embargo, el riesgo de miopatía potencial es más alto durante la terapia. La terapia combinada de inhibidores de la HMG-CoA reductasa con gemfibrozil se ha relacionado con un riesgo importante de miopatía y rhabdomiólisis. La coadministración de una dosis única de rosuvastatina (80 mg) con gemfibrozil da como resultado un aumento de 2.2 y 1.9 veces en Cmax y AUC o rosuvastatina, respectivamente. No obstante, el fenofibrato no cambió de manera importante las concentraciones en plasma de la rosuvastatina al coadministrarse con 10 mg de rosuvastatina (dosis única). De ser posible, evitar el uso concurrente de inhibidores de la HMG-reductasa con gemfibrozil u otros fibratos. El riesgo serio de miopatía o rhabdomiólisis se debe comparar cuidadosamente con los beneficios de la terapia combinada de estatina y fibrato. No es posible

asegurar que el monitoreo periódico de CK prevendrá una miopatía severa o daño renal. Si la rosuvastatina debe usarse con gemfibrozil, el fabricante recomienda una dosis máxima menor (como, 10 mg/día) de rosuvastatina. Ciclosporina: Durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los niveles plasmáticos de rosuvastatina fueron en promedio 7 veces mayores que los observados en voluntarios sanos. La administración concomitante con rosuvastatina y ciclosporina no afectó las concentraciones plasmáticas de ciclosporina. Antiácidos: La administración simultánea de rosuvastatina con una suspensión antiácida que contiene hidróxido de aluminio y magnesio ocasionó un aumento de aproximadamente el 50% en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido dos horas después de rosuvastatina. La importancia clínica de esta interacción aún no ha sido estudiada. Enzimas del Citocromo P450: Los resultados de estudios in vitro e in vivo demostraron que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato pobre para esas isoenzimas. No se han observado interacciones entre rosuvastatina y cualquier fluconazol (un inhibidor de CYP2C y CYP3A4) o ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4). Eritromicina: El uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina ocasionó una disminución del 20% en AUC (0-t) y del 30% en las C<sub>max</sub> de rosuvastatina. Esta interacción pudo ser ocasionada por el aumento en la motilidad intestinal que provocó la eritromicina. Anticonceptivos orales: El uso concomitante de rosuvastatina y un anticonceptivo oral produjo un aumento del 26% y 34% respectivamente en el AUC de etinilestradiol y norgestrel. Esos aumentos en los niveles plasmáticos deberían considerarse al seleccionar las dosis de anticonceptivos orales. Anti-retrovirales: la administración de rosuvastatina con liponavir, ritonavir, se incrementó el tiempo de concentración plasmática (AUC) y la concentración máxima de rosuvastatina, 5 veces y 2 veces, mas respectivamente. Warfarina: la adición de rosuvastatina con warfarina resulta en un incremento significativo del INR (>4) Otras medicamentos: No hubo interacción clínica importante con digoxina, agentes antihipertensivos, agentes antidiabéticos y terapia de reemplazo hormonal.

**11. ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO** Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado en un pequeño número de pacientes que tomaron rosuvastatina un aumento en las transaminasas y CK relacionado con la dosis; la mayoría de los casos fueron leves, asintomático y transitorios. En los pacientes tratados con rosuvastatina, se ha observado proteinuria principalmente de origen tubular detectada con cinta reactiva. Los cambios de la proteinuria por un trazo de 0 a ++ o más en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg fueron <1%, y aproximadamente del 3% con 40 mg. En la dosis de 20 mg se observó un aumento menor en los cambios de 0 a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece espontáneamente en la terapia continuada, y no es predictiva de enfermedad renal aguda o progresiva. **12. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los datos preclínicos no revelan daño especial para humanos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de la dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En los estudios de carcinogénesis, la exposición durante 2 años de las ratas a dosis 20 veces mayores que la dosis terapéutica en el hombre aumentó la incidencia de pólipos en el estroma uterino. Estas lesiones no se observaron las dosis menores. En los ratones, las dosis de rosuvastatina 20 veces mayores que las humanas durante 2 años produjeron un aumento en la incidencia de carcinomas hepatocelulares. En los animales tratados con dosis menores, la rosuvastatina no mostró ningún efecto carcinogénico. En los ensayos estándar de mutagénesis con o sin activación hepática, la rosuvastatina no mostró ningún efecto mutagénico o clastogénico. En los estudios de fertilidad en rata con dosis de 5, 15, y 50 mg/kg/día la rosuvastatina no mostró ningún efecto adverso sobre la fertilidad de las ratas machos o hembras. En algunos perros tratados con 30 mg/kg/día y en los monos tratados con 30 mg/kg/día (20 y 10 veces las dosis terapéuticas en el hombre, respectivamente) se observaron

células espermáticas gigantes y una vacuolización el epitelio de los túbulos seminíferos. Estas anomalías suelen producirse con grandes dosis de otras estatinas. **13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** ORAL. Hipercolesterolemia primaria (Heterocigoto familiar y no familiar) y dislipidemia mixta: La dosis inicial de rosuvastatina en adultos es de 10 mg por día. Se puede iniciar con dosis de 5mg al día en pacientes que requieran una disminución menos drástica de LDL-colesterol y pacientes con predisposición a desarrollar miopatía. En los pacientes con niveles de LDLs >90 mg/dl y con objetivos lipídicos agresivos, la dosis inicial de rosuvastatina puede ser de 20 mg una vez al día. La dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina sólo deberá ser administrada a pacientes que no pueden alcanzar los objetivos de-LDLs con 20 mg una vez al día. Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica: La dosis inicial usual de rosuvastatina en adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 20mg una vez al día; la dosis máxima recomendada es de 40mg al día. Hipertrigliceridemia: La dosis inicial de rosuvastatina en adultos con hipertrigliceridemia es de 10mg al día; el rango de dosis es de 15mg a 40mg al día. La dosis máxima recomendada de rosuvastatina en pacientes con hipertrigliceridemia es de 40mg al día la cual se puede utilizar en pacientes que no respondieron a la dosis de 20mg al día. Como adyuvante de la dieta para reducir los niveles de colesterol total, LDLs, Apo B y triglicéridos: La dosis en adultos de rosuvastatina es de 5-40 mg una vez al día. La dosis de rosuvastatina debe ser personalizada en función de la respuesta y de los niveles deseados de LDLs. Dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (CLCR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): la administración de rosuvastatina deberá comenzar con una dosis de 5 mg una vez al día y no deberá exceder los 10 mg una vez al día. **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL (ANTÍDOTOS):** No existen antídotos específicos para el tratamiento de la sobredosificación con Rosuvastatina. Sin embargo, el tratamiento de dicho evento debe ser realizado de manera sintomática. **15. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES:** Caja con 10, 15, 30 o 40 tabletas de 10 mg, 20 mg o 40 mg. **16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:** Consérvese a no más de 30 °C. **17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. No se use en el embarazo y la lactancia. No se administre junto con bebidas alcohólicas. "Este medicamento contiene el colorante amarillo No. 6, que puede producir reacciones de hipersensibilidad". **18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:** Hecho en México por: LABORATORIOS ALPHARMA, S. A. DE C. V. Boulevard Pípila No 1, Esq. Av. del Conscripto, Col. Manuel Ávila Camacho, C. P. 11610, Deleg. Miguel Hidalgo, D. F., México. **19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SSA:** Reg. No. 331M2011 SSA IV

