

**PROYECTO DE PROSPECTO**

# **Rosulip<sup>®</sup>**

## **Rosuvastatina 10 - 20 - 40 mg**

**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - VÍA ORAL**

**Venta bajo receta**

**Industria argentina**

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**Rosulip<sup>®</sup> 10 mg:** Cada comprimido recubierto contiene: Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica) 10 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina pH 200 128,70 mg, croscarmelosa sódica 7,00 mg, laurilsulfato de sodio 1,50 mg, dióxido de silicio coloidal 1,00 mg, estearato de magnesio 1,40 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 6,00 mg, polietilenglicol 6000 0,55 mg, dióxido de titanio 1,75 mg, talco 0,35 mg, laca rojo punzo 4R 0,25 mg.

**Rosulip<sup>®</sup> 20 mg:** Cada comprimido recubierto contiene: Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica) 20 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina pH 200 257,40 mg, croscarmelosa sódica 14,00 mg, laurilsulfato de sodio 3,00 mg, dióxido de silicio coloidal 2,00 mg, estearato de magnesio 2,80 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 10,00 mg, polietilenglicol 6000 0,92 mg, dióxido de titanio 2,92 mg, talco 0,58 mg, laca rojo punzo 4R 0,42 mg.

**Rosulip<sup>®</sup> 40 mg:** Cada comprimido recubierto contiene: Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica) 40 mg. Excipientes: Estearato de magnesio 3,6 mg, talco 0,7 mg, dióxido de titanio 3,5 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 12,0 mg, laurilsulfato de sodio 6,0 mg, polietilenglicol 6000 1,1 mg, dióxido de silicio coloidal 3,0 mg, celulosa microcristalina PH 200 325,8 mg, croscarmelosa sódica 20,0 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Hipolipemiente del grupo de las sustancias inhibidoras de la enzima HMG-CoA reductasa.

Código ATC: C10AA07.

**INDICACIONES**

Rosulip<sup>®</sup> se indica para:

1- Hiperlipidemia y dislipidemia mixta: Como terapia adyuvante para la dieta con el objetivo de reducir los niveles elevados de colesterol total, colesterol-LDL, ApoB, colesterol-noHDL y TG y de aumentar el colesterol-HDL en pacientes adultos con hiperlipidemia primaria y dislipidemia mixta. Los agentes que alteran el nivel de lípidos se deben emplear junto con una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol.

2- Hipertrigliceridemia: Como terapia adyuvante para la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con hipertrigliceridemia.

3- Hipercolesterolemia familiar homocigota: Para reducir el colesterol-LDL, colesterol-total y ApoB en pacientes adultos 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.

4- Enlentecimiento de la progresión de la aterosclerosis: Como terapia adyuvante de la dieta para retardar el avance de la aterosclerosis en pacientes adultos como parte de una estrategia terapéutica a fin de disminuir el colesterol-total y el colesterol-LDL hasta los niveles deseados.

La Rosuvastatina no ha sido estudiada en dislipidemias de Fredrickson tipo I, III y V.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

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, los estudios in vitro en células cultivadas de animales y humanos han demostrado que la Rosuvastatina tiene una gran captación en, y selectividad para, la acción en el hígado, el órgano blanco para reducir el colesterol. En estudios in vivo e in vitro, la Rosuvastatina produce sus efectos modificadores de lípidos de dos maneras. En primer lugar, aumenta la cantidad de receptores de 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.

### **Propiedades farmacocinéticas**

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 (C<sub>máx</sub>) como el área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo (ABC) 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 no afecta el ABC de Rosuvastatina.

Las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina no difieren después de la administración de Rosuvastatina por la noche o por la mañana.

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 se 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-CoA reductasa.

En total, la Rosuvastatina representa más del 90% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa plasmática.

Excreción: después de la administración oral, la Rosuvastatina y sus metabolitos se excretan principalmente en las heces (90%). La vida media de eliminación (t<sub>1/2</sub>) 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 grupos caucásicos, hispanos, y negro o afrocaribeños. Sin embargo, estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente dos veces en la exposición promedio (ABC y C<sub>máx</sub>) en sujetos asiáticos cuando se compara con un grupo control de caucásicos.

**Pacientes geriátricos:** no hubo diferencias en las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina entre las poblaciones geriátricas (edad ≥65 años) y no geriátricas.

**Insuficiencia renal:** el deterioro renal leve a moderado (CICr ≥30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) no tuvo influencia sobre la concentración plasmática de la Rosuvastatina. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina aumentaron a un grado clínicamente significativo (aproximadamente 3 veces) en paciente con deterioro renal severo (CICr <30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) que no recibían hemodiálisis en comparación con sujetos sanos (CICr >80 mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

**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 C<sub>máx</sub> y el ABC aumentaron en un 60% y 5%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal.

**Interacciones medicamentosas:** Citocromo P450 3A4. El clearance de Rosuvastatina no depende del metabolismo mediado por el citocromo P450 3A4 en un grado clínicamente significativo.

**TABLA 1.**  
**Efecto de las drogas coadministradas sobre la exposición sistémica a la**

Droga coadministrada y régimen de dosificación	Rosuvastatina		
	Dosis*	Cambio en el ABC	Cambio en el C <sub>máx</sub>
Ciclosporina - dosis estable requerida (75 mg - 200 mg 2 veces por día)	10 mg por día durante 10 días	↑ 7 veces**	↑ 11 veces**
Gemfibrozil 600 mg 2 veces por día durante 7 días	80 mg	↑ 1,9 veces**	↑ 2,2 veces*
Combinación de lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2 veces por día durante 10 días	20 mg por día durante 7 días	↑ 5 veces**	↑ 2 veces
Fenofibrato 67 mg 3 veces por día durante 7 días	10 mg	↑ 7%	↑ 21%
Antiácido combinado de hidróxido de magnesio y aluminio Administrado simultáneamente Administrado con un intervalo de 2 horas	40 mg 40 mg	↓ 54%** ↓ 22%**	↓ 50% ↓ 16%

Eritromicina 500 mg 4 veces por día durante 7 días	80 mg	↓ 20%	↓31%
Ketoconazol 200 mg 2 veces por día durante 7 días	80 mg	↑ 2%	↓5%
Itraconazol 200 mg por día durante 5 días	10 mg 80 mg	↑ 39% ↑ 28%	↑ 36% ↑15%
Fluconazol 200 mg por día durante 11 días	80 mg	↑ 14%	↑ 19%

\* Dosis única a menos que se indique lo contrario.

\*\* Clínicamente significativo (véase Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones).

## TABLA 2.

### Efecto de la Coadministración de la Rosuvastatina sobre la exposición sistémica a otras drogas:

Régimen de dosificación de la Rosuvastatina	Droga coadministrada		
	Nombre y dosis	Cambio en el ABC	Cambio en el C <sub>máx</sub>
40 mg por día durante 10 días	Warfarina* 25 mg dosis única	R-Warfarina 4%↑ S-Warfarina 5%↑	R-Warfarina 1%↓ S-Warfarina 0%
40 mg por día durante 12 días	Digoxina 0,5 mg, dosis única	↑ 4%	↑ 4%
40 mg por día durante 28 días	Anticonceptivo oral (etinilestradiol 0,035 mg y norgestrel 0,180, 0,215 y 0,250 mg) por día durante 21 días	EE ↑ 26% NG ↑ 34%	EE ↑ 25% NG ↑ 23%

EE: etinilestradiol, NG: norgestrel

\* Efectos farmacodinámicos clínicamente significativos (véase Advertencias y precauciones).

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El rango de dosis de Rosuvastatina es de 5 a 40 mg por vía oral una vez por día. La Rosuvastatina puede administrarse como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Al iniciar el tratamiento con Rosuvastatina o al pasar desde otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa a éste, primero se debe usar la dosis inicial apropiada y sólo después se debe titular según la respuesta del paciente y el objetivo particular de la terapia.

La dosis de 40 mg de Rosuvastatina sólo se debe utilizar para aquellos pacientes que no alcanzan el nivel objetivo de colesterol-LDL con la dosis de 20 mg. (véase Precauciones y advertencias).

Hiperlipidemia, Dislipidemia Mixta, Hipertrigliceridemia y Enlentecimiento de la Progresión de la Aterosclerosis: La dosis inicial habitual recomendada de Rosuvastatina es de 10 mg una vez al día.

Para pacientes con una marcada hiperlipidemia (colesterol-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 la Rosuvastatina, los niveles de lípidos deben analizarse dentro de las 2 a 4 semanas y la dosis debe ajustarse de manera apropiada.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: la dosis inicial recomendada de Rosuvastatina es de 20 mg una vez al día. La respuesta a la terapia debe ser estimada a partir de niveles de pre-aféresis de C-LDL.

Dosis en pacientes asiáticos: el inicio de la terapia debería realizarse con Rosuvastatina 5 mg una vez al día.

Uso con Ciclosporina o Lopinavir/Ritonavir: en pacientes que toman Ciclosporina la terapia debe limitarse a Rosuvastatina 5 mg una vez al día. En pacientes que toman una combinación de lopinavir y ritonavir, la dosis de Rosuvastatina se debe limitar a 10 mg una vez al día (véase Precauciones y advertencias e Interacciones medicamentosas).

Terapia concomitante reductora de lípidos: el riesgo de sufrir efectos musculoesqueléticos puede aumentar cuando se usa Rosuvastatina en combinación con niacina o fenofibrato; en este caso se debe considerar una reducción de la dosis. Si la Rosuvastatina se usa en combinación con gemfibrozil, la dosis de Rosuvastatina se debe limitar a 10 mg una vez por día (véase Precauciones y advertencias e Interacciones medicamentosas).

Dosis en pacientes con insuficiencia renal severa: para pacientes con deterioro renal severo ( $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) que no estén recibiendo hemodiálisis, la dosis de Rosuvastatina debe iniciarse con 5 mg una vez al día y no debe exceder los 10 mg una vez al día.

## **CONTRAINDICACIONES**

Rosulip® (Rosuvastatina) está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este producto.
- Pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes o inexplicables de los niveles de transaminasa hepática.

Embarazo: 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. No existe un beneficio evidente en la terapia durante el embarazo, y no se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. Si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo este fármaco, se debe discontinuar la terapia de inmediato y se le debe informar sobre el peligro potencial para el feto y la falta de beneficio clínico conocida con el uso continuado durante el embarazo.

Lactancia: Dado que otras drogas de esta clase pasan a la leche materna y que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tienen el potencial de causar reacciones adversas graves en los lactantes, se les debe advertir a las mujeres que necesiten ser tratadas con Rosuvastatina que no amamenten.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Anormalidades en las enzimas hepáticas y monitoreo: Se recomienda que las pruebas de función hepática se realicen antes y a las 12 semanas después del inicio de la terapia o cualquier aumento de la dosis, y periódicamente (por ejemplo, semestralmente) de allí en adelante. Se han informado aumentos en las transaminasas séricas [AST (SGOT) o ALT (SGPT)] con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo la Rosuvastatina. 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 de la terapia. Hubo dos casos de ictericia, en los que no se pudo determinar una relación con 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 los estudios clínicos.

En un análisis combinado de estudios controlados con placebo, los aumentos en las transaminasas séricas a >3 veces el límite superior de los valores normales se produjeron en el 1,1% de los pacientes que tomaron Rosuvastatina en comparación con el 0,5% de los pacientes tratados con placebo. Los pacientes que desarrollaron mayores niveles de transaminasas deben ser controlados hasta que las anomalías se hayan resuelto. Si un aumento en ALT o AST de >3 veces el límite superior de los valores normales persiste, se recomienda la reducción de la dosis o la discontinuación de la Rosuvastatina.

La Rosuvastatina se debe usar con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática (ver Propiedades farmacodinámicas, Poblaciones especiales e Insuficiencia hepática). La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes inexplicables de transaminasas son contraindicaciones para el uso de la Rosuvastatina (ver Contraindicaciones).

**Efectos Musculoesqueléticos:** Se han informado casos de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda debido a mioglobinuria con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo la Rosuvastatina. Estos riesgos pueden ocurrir en cualquier nivel de dosificación, pero aumentan con la dosis más alta (40 mg).

La Rosuvastatina se debe prescribir con cuidado en paciente con factores que tienen predisposición a la miopatía, tal como, el deterioro renal, edad avanzada (>65 años de edad) e hipotiroidismo tratado inadecuadamente. El riesgo de sufrir miopatía durante el tratamiento con Rosuvastatina puede aumentar con la administración concurrente de algunas otras terapias reductoras de lípidos (fibratos o niacina), gemfibrozil, ciclosporina o lopinavir/ritonavir (ver Posología y forma de administración e Interacciones medicamentosas).

El tratamiento con Rosuvastatina se debe discontinuar si se observan niveles marcadamente elevados de creatinina quinasa, o si se diagnostica o se sospecha de una miopatía. La terapia con Rosuvastatina también debe ser transitoriamente discontinuada en cualquier paciente que presente una condición aguda, seria, indicativa de miopatía o con predisposición al desarrollo de insuficiencia renal debida a rabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endócrinos y electrolíticos severos, o convulsiones no controladas).

Se debe advertir a los pacientes que informen de inmediato el dolor, la sensibilidad o la debilidad muscular inexplicable, particularmente si está acompañado por malestar o fiebre.

**Anticoagulante Cumarínicos Concomitantes:** Es necesario tener precaución cuando se administran anticoagulantes junto con la Rosuvastatina debido a la potenciación de los anticoagulantes tipo cumarina para prolongar el tiempo protrombina/RIN. En los pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y Rosuvastatina de manera concomitante, se debe determinar el RIN antes de iniciar el tratamiento con Rosuvastatina y con una frecuencia suficiente durante los primeros tiempos de la terapia, a fin de asegurar que no se produzca una significativa alteración del RIN (ver Interacciones medicamentosas).

Proteinuria y Hematuria en el programa de estudios clínicos de Rosuvastatina, se observó proteinuria positiva con tira reactiva y hematuria microscópica entre los pacientes tratados con Rosuvastatina. Este hallazgo fue más frecuente en los pacientes que tomaban Rosuvastatina 40 mg que en aquellos que tomaron menores dosis de Rosuvastatina o en aquellos que tomaron otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, aunque por lo general estos eventos fueron transitorios y no se asociaron con el empeoramiento de la función renal. Si bien se desconoce la significancia clínica de este hallazgo, se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes tratados con terapia de Rosuvastatina 40 mg con proteinuria persistente inexplicable durante la evaluación rutinaria de orina.

**Efectos endócrinos:** Si bien los resultados clínicos han demostrado que la Rosuvastatina como droga única 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 esteroideas endógenas tales como el ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

### **Uso en poblaciones específicas**

**Embarazo: Efectos teratogénicos:** La Rosuvastatina está contraindicada en mujeres embarazadas o que pudieran quedar embarazadas.

El colesterol y los triglicéridos séricos aumentan durante un embarazo normal, y los productos del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal. La aterosclerosis es un proceso crónico, y la discontinuación de las drogas reductoras de lípidos durante el embarazo debe tener un impacto menor en los resultados a largo plazo de la terapia contra la hiperlipidemia primaria (véase Contraindicaciones).

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de Rosuvastatina en mujeres embarazadas. Hubo informes esporádicos de anomalías congénitas luego de la exposición intrauterina a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos seguidos en forma prospectiva en mujeres expuestas a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muerte fetal no excedió el porcentaje esperado en la población general. Sin embargo, este estudio sólo pudo excluir un riesgo entre tres y cuatro veces mayor de anomalías congénitas respecto de la incidencia general. En el 89% de estos casos, el tratamiento con la droga comenzó antes del embarazo y se suspendió durante el primer trimestre cuando se detectó el embarazo.

La Rosuvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si la paciente queda embarazada mientras está siendo tratada con Rosuvastatina, se deberá advertir sobre el riesgo potencial para el feto y la falta de beneficio clínico conocido con el uso continuo durante el embarazo.

**Lactancia:** Se desconoce si la Rosuvastatina es excretada en la leche humana, pero una pequeña cantidad de otras drogas de esta clase pasa a la leche materna. Dado que otras drogas de esta clase pasan a la leche humana y que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tienen el potencial de causar reacciones adversas serias en los lactantes, se les debe advertir a las mujeres que necesitan ser tratadas con Rosuvastatina que no amamenten (véase Contraindicaciones).

**Uso pediátrico:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de la Rosuvastatina en pacientes pediátricos.

La experiencia de tratamiento con Rosuvastatina en la población pediátrica se limita a 8 pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigota. Ninguno de estos pacientes tenía menos de 8 años de edad. En un estudio farmacocinético, 18 pacientes (9 niños y 9 niñas) de 10 a 17 años de edad con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota recibieron dosis orales únicas y múltiples de Rosuvastatina. Tanto la  $C_{máx}$  como el ABC de la Rosuvastatina fueron similares a los valores observados en sujetos adultos a quienes se les administró las mismas dosis.

**Uso geriátrico:** De los 10.275 pacientes que participaron en estudios clínicos con Rosuvastatina, 3.159 (31%) tenían 65 años de edad o más y 698 (6,8%) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes: Otra experiencia clínica

informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada.

Los pacientes geriátricos tienen mayor riesgo de sufrir miopatías y la Rosuvastatina se debe prescribir con precaución a dichos pacientes (véase Advertencias y precauciones y Propiedades farmacológicas).

**Deterioro renal:** La exposición a la Rosuvastatina no se ve influenciada por el deterioro renal de leve a moderado (ClCr  $\geq 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>); sin embargo, la exposición a la Rosuvastatina aumenta en grado clínicamente significativo en los pacientes con deterioro renal severo que no reciben hemodiálisis.

La dosificación de Rosuvastatina se debe ajustar en los pacientes con deterioro renal severo (ClCr  $< 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) que no requieren hemodiálisis (ver Posología y forma de administración, Precauciones y advertencias y Propiedades farmacológicas).

**Deterioro Hepático:** La Rosuvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir aumentos persistentes y sin explicación de los niveles de las transaminasas hepáticas. Se sabe que la enfermedad hepática crónica por alcohol aumenta la exposición a la Rosuvastatina; la Rosuvastatina debe ser administrada con precaución en estos pacientes (ver Contraindicaciones, Precauciones y advertencias y Propiedades farmacológicas).

**Pacientes asiáticos:** Los estudios farmacocinéticos han demostrado un aumento aproximado de 2 veces en la exposición media a la Rosuvastatina en sujetos asiáticos en comparación con los controles caucásicos.

La dosificación de la Rosuvastatina se debe ajustar en los pacientes asiáticos (ver Posología y Propiedades Farmacológicas).

## **INTERACCIONES**

**Ciclosporina:** La ciclosporina aumentó significativamente la exposición a la Rosuvastatina. Por lo tanto, en pacientes que toman ciclosporina, la terapia debe limitarse a 5 mg de Rosuvastatina una vez por día (ver Posología y forma de administración, Precauciones y advertencias y Propiedades farmacológicas).

**Gemfibrozil:** El gemfibrozil aumentó significativamente la exposición a la Rosuvastatina. Por lo tanto, debe evitarse la terapia combinada con Rosuvastatina y gemfibrozil. Si se emplea, no exceder los 10 mg de Rosuvastatina una vez por día (ver Posología y forma de administración y Propiedades farmacológicas).

**Lopinavir/ritonavir:** La combinación de lopinavir y ritonavir aumentó significativamente la exposición a la Rosuvastatina. Por lo tanto, en pacientes que toman una combinación de lopinavir y ritonavir, la dosis de Rosuvastatina debe limitarse a 10 mg una vez por día. El efecto de otros inhibidores de proteasa sobre la farmacocinética de la Rosuvastatina no ha sido estudiado (ver Posología y forma de administración, Precauciones y advertencias y Propiedades farmacológicas).

**Anticoagulantes cumarínicos:** La Rosuvastatina aumentó significativamente el RIN en pacientes que recibían Anticoagulantes Cumarínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar Anticoagulantes Cumarínicos junto con Rosuvastatina. En pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y Rosuvastatina de manera concomitante, se debe determinar el RIN antes de iniciar el tratamiento con Rosuvastatina y con suficiente frecuencia durante los primeros tiempos de la terapia a fin de asegurar que no se produzca una significativa alteración del RIN (ver advertencias y precauciones y propiedades farmacológicas).

**Niacina:** El riesgo de sufrir efectos musculoesqueléticos puede aumentar cuando se usa Rosuvastatina en combinación con niacina; en estos casos se debe considerar una reducción de la dosis de Rosuvastatina (ver Precauciones y advertencias).

**Fenofibrato:** Cuando se coadministró Rosuvastatina con fenofibrato, no se observó un aumento clínicamente significativo en el ABC de Rosuvastatina o fenofibrato. El beneficio de otras alteraciones en los niveles de lípidos mediante el uso combinado de Rosuvastatina con fibratos se debe considerar cuidadosamente en función de los potenciales riesgos de esta combinación (ver Precauciones y advertencias y Propiedades farmacológicas).

**Uso concomitante de Antiácidos:** Cuando se toma Rosuvastatina junto con un antiácido combinado de hidróxido de magnesio y aluminio, el antiácido se debe ingerir al menos 2 horas después de la administración de la Rosuvastatina

## **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas serias se analizan en mayor detalle en otras secciones de la indicación:

- Rabdomiólisis con mioglobинуuria y falla renal aguda y miopatía (incluyendo miositis) (ver Precauciones y advertencias).
- Anormalidades en las enzimas hepáticas (ver Precauciones y advertencias).

En la base de datos de los estudios clínicos controlados con Rosuvastatina (con control de placebo o control activo) de 5.394 pacientes con una duración promedio de tratamiento de 15 semanas, el 1,4% de los pacientes discontinuaron la terapia debido a reacciones adversas.

Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron:

- Mialgia, dolor abdominal y náuseas.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (incidencia  $\geq 2\%$ ) en la base de datos de estudios clínicos controlados con Rosuvastatina de 5.394 pacientes fueron:

- Dolor de cabeza, mialgia, dolor abdominal, astenia y náuseas.

**Experiencia de Estudios Clínicos:** Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, los porcentajes de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de una droga no se pueden comparar directamente con los porcentajes

en los estudios clínicos de otra droga y pueden no reflejar los porcentajes observados en la práctica clínica.

En la TABLA 3 se muestran las reacciones adversas informadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes en estudios clínicos con control de placebo y con un nivel superior o igual del placebo. Estos estudios tuvieron una duración del tratamiento de hasta 12 semanas.

Tabla 3. Reacciones Adversas\* informadas por  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con Rosuvastatina y  $\geq$  que el Placebo en Estudios Controlados con Placebo (% de Pacientes).

Reacciones adversas	Rosuvastatina 5 mg / N=291	Rosuvastatina 10 mg / N=283	Rosuvastatina 20 mg / N=64	Rosuvastatina 40 mg / N=106	Total Rosuvastatina 5-40 mg / N=744	Placebo N=382
<i>Dolor de cabeza</i>	5,5	4,9	3,1	8,5	5,5	5,0
<i>Náusea</i>	3,8	3,5	6,3	0	3,4	3,1
<i>Mialgia</i>	3,1	2,1	6,3	1,9	2,8	1,3
<i>Astenia</i>	2,4	3,2	4,7	0,9	2,7	2,6
<i>Constipación</i>	2,1	2,1	4,7	2,8	2,4	2,4

\*Reacciones adversas denominadas con el termino COSTART preferido.

Otras reacciones adversas informadas en los estudios clínicos fueron dolor abdominal, mareos, hipersensibilidad (incluidos rash, prurito, urticaria y angioedema) y pancreatitis. También se registraron las siguientes anomalías de laboratorio: proteinuria positiva en tira reactiva y hematuria microscópica [véase Advertencias y Precauciones]; nivel elevado de creatina fosfoquinasa, transaminasas, glucosa, glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina; y anomalías en la función tiroidea.

En el estudio METEOR, que incluyó 981 participantes tratados con Rosuvastatina 40 mg (n=700) o placebo (n=281) con una duración media del tratamiento de 1,7 años, el 5,6% de los pacientes tratados con Rosuvastatina discontinuó debido a reacciones adversas en comparación con el 2,8% de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron: mialgia, aumento de las enzimas hepáticas, dolor de cabeza y náuseas.

En la Tabla 4 se muestran las reacciones adversas informadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes y con un nivel mayor o igual al del placebo.

TABLA 4. Reacciones adversas\* informadas por  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con Rosuvastatina y  $\geq$  que el placebo en el Estudio METEOR (% de pacientes).

Reacciones adversas	Rosuvastatina 40 mg N=700	Placebo N=281
<i>Mialgia</i>	12,7	12,1
<i>Artralgia</i>	10,1	7,1
<i>Dolor de cabeza</i>	6,4	5,3

Mareos	4,0	2,8
Creatina fosfoquinasa en sangre	2,6	0,7
Dolor abdominal	2,4	1,8
ALT > 3 X limite superior de los valores normales	2,2	0,7

\* Reacciones adversas denominadas con el término MedDRA preferido.

Experiencia posterior a la comercialización: Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de la Rosuvastatina posterior a la aprobación de dicha droga: artralgia, hepatitis, ictericia y pérdida de la memoria. Dado que estas reacciones son informadas de manera voluntaria por una población cuyo tamaño se desconoce, no siempre es posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No existe un tratamiento específico. En caso de sobredosis, el paciente debe tratarse sintomáticamente y se deben instituir medidas de soporte si se requiere. La hemodiálisis no aumenta de manera significativa el clearance de Rosuvastatina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

### **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente, hasta 30°C. Proteger de la luz y la humedad.

### **PRESENTACIONES**

**Rosulip 10 mg y 20 mg:** Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**Rosulip 40 mg:** No se encuentra comercializado en Argentina.

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia.**

**“ESTE MEDICAMENTO COMO CUALQUIER OTRO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N° 56.994**

Elaborado por **EUOFARMA ARGENTINA S.A.**

Avda. Gral San Martín 4550, La Tablada.

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel/fax: (54-11) 4003-6400.

**Dirección técnica: Farm. Sergio Omar Berrueta**

Fecha de última revisión: enero 2023