

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	TOREZA 10 mg (Rosuvastatina)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	10 mg
Presentación:	Estuche por 2 blísteres de Al/Al con 7 comprimidos recubierto cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	Merck S.A., Guatemala
Fabricante, país:	Richam Internacional S.A., Guatemala.
Número de Registro Sanitario:	M-13-115-C10
Fecha de Inscripción:	1 de octubre de 2013
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Rosuvastatina (eq. a 10,4 mg de rosuvastatina cálcica)	10,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

La ROSUVASTATINA, un inhibidor de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa (una estatina), es un fármaco hipolipemiante con acciones sobre los lípidos plasmáticos similares a la simvastatina. Se utiliza para disminuir las concentraciones de colesterol-LDL, apolipoproteína B y triglicéridos, así como para aumentar las de colesterol-HDL en el tratamiento de las hiperlipidemias, incluidas la hipercolesterolemia primaria (tipo IIa), la dislipidemia mixta (tipo IIb) y la hipertrigliceridemia (tipo IV). También puede utilizarse en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

La prevención de eventos cardiovasculares en pacientes que se estiman que tienen un alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como un complemento a la corrección de otros factores de riesgo.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto

Enfermedad hepática activa, incluyendo inexplicables elevaciones persistentes de transaminasas séricas y cualquier elevación de transaminasa sérica que excede 3 veces el límite superior de normal (ULN).

Niños menores de 6 años: La seguridad y eficacia de uso en niños menores de 6 años de edad no ha sido estudiada. Por lo tanto, Rosuvastatina no está recomendada para uso en niños menores de 6 años.

En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).

En pacientes con miopatía.

En pacientes que están recibiendo Ciclosporina concomitante.

Durante el embarazo y lactancia, y en mujeres con potencial de tener hijos que no están usando métodos anticonceptivos apropiados.

La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con factores de predisposición para miopatía/Rabdomiólisis. Dichos factores incluyen:

Insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina < 60 ml/min)

Hipotiroidismo

Historial personal o familiar de enfermedades musculares hereditarias

Historia previa de toxicidad muscular con otro inhibidor de reductasa HMG-CoA o fibrato

Abuso de alcohol

Situaciones donde podría ocurrir un incremento en los niveles de plasma

Pacientes asiáticos

Uso concomitante de fibratos.

Precauciones:

Efectos renales

Proteinuria, detectada por pruebas con tiras reactivas y en su mayoría de origen tubular, ha sido observada en pacientes tratados con dosis más altas de Rosuvastatina, en particular 40 mg, donde era transitorio o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la Proteinuria sea predictiva de una enfermedad renal aguda o progresiva. El índice de reporte para eventos renales serios en uso post-mercadeo es más alto en la dosis de 40 mg. Una evaluación sobre la función renal debería ser considerada durante el seguimiento rutinario de pacientes tratados con una dosis de 40 mg.

Efectos músculo esqueléticos

Se han reportados efectos sobre el músculo esquelético e.g. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis en pacientes tratados con Rosuvastatina con todas las dosis y en particular con dosis > 20 mg. Casos muy raros de rabdomiólisis han sido reportados con el uso de Ezetimibe en combinación con inhibidores de reductasa HMG-CoA. Una interacción Farmacodinámica no puede ser excluida y se debería tener cuidado con su uso combinado.

Así como con otros inhibidores de reductasa HMG-CoA, el índice de reporte para rabdomiólisis asociado con Rosuvastatina en uso post-mercadeo es más alto en la dosis de 40 mg.

Medición de Creatina-cinasa

La creatina cinasa (CK) no debería ser medida luego de ejercicio extenuante o en la presencia de una posible causa alternativa de incremento de CK que podría confundir la interpretación del resultado. Si los niveles de CK están significativamente elevados en la línea base (> 5xULN) una prueba de confirmación debería ser llevada a cabo en 5 – 7 días. Si la prueba de repetición confirma una línea base CK > 5xULN, el tratamiento no debería ser iniciado.

Antes del tratamiento

Rosuvastatina, así como con otros inhibidores de reductasa HMG-CoA, debería ser prescrita con cuidado en pacientes con factores de predisposición para miopatía / rabdomiólisis. Tales factores incluyen:

Insuficiencia renal

Hipotiroidismo

Historial personal o familiar de desórdenes musculares hereditarios

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

Abuso de alcohol

Edad > 70 años

Situaciones donde un incremento en niveles de plasma podría ocurrir

Uso concomitante de fibratos.

En tales pacientes el riesgo de tratamiento debería ser considerado en relación al posible beneficio y se recomienda el monitoreo clínico. Si los niveles de CK están significativamente elevados en la línea base (> 5xULN) el tratamiento no debería ser iniciado.

Mientras se está en el tratamiento

Se debería solicitar a los pacientes que reporten dolor muscular inexplicable, debilidad o calambres inmediatamente, particularmente si están asociados con malestar o fiebre. Los niveles de CK deberían ser medidos en estos pacientes. La terapia debería ser descontinuada si los niveles de CK están marcadamente elevados (> 5xULN) o si los síntomas musculares son severos y causan malestar diario (aun si los niveles de CK son $\leq$ 5x ULN). Si los síntomas se resuelven y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces se debería considerar re-introducir Rosuvastatina a un inhibidor de reductasa HMG-CoA alternativo en la dosis más baja con monitoreo cercano. El monitoreo rutinario de niveles de CK en pacientes asintomáticos no está requerido.

Han habido escasos reportes de una miopatía necrotizante inmunomediada (IMNM, por sus siglas en inglés) durante o después del tratamiento con estatinas, incluyendo Rosuvastatina. IMNM se caracteriza clínicamente por debilidad persistente del músculo proximal y creatinina cinasa sérica elevada, la cual persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas.

En ensayos clínicos no hubo evidencia de un incremento en efectos músculo esqueléticos en el pequeño número de pacientes que recibieron dosis de Rosuvastatina y terapia concomitante. Sin embargo, un incremento en la incidencia de miositis y miopatía ha sido observada en pacientes que reciben otros inhibidores de reductasa HMG-CoA junto con derivados de ácido fibríco incluyendo gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antimicóticos azol, inhibidores de proteasa y antibióticos macrólidos. Gemfibrozilo incrementa el riesgo de miopatía cuando es administrado concomitantemente con algunos inhibidores de reductasa HMG-CoA. Por lo tanto, la combinación de Rosuvastatina y gemfibrozilo no está recomendada. El beneficio de más alteraciones en niveles de lípidos por el uso combinado de Rosuvastatina con fibratos o niacina debería ser cuidadosamente pesado opuesto a los posibles riesgos de dichas combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato.

La combinación con Rosuvastatina y ácido fusídico no está recomendada. Ha habido reportes de Rabdomiolisis (incluyendo algunas fatalidades) en pacientes que recibieron esta combinación.

Rosuvastatina no debería ser usada en cualquier paciente con una condición seria, aguda que sugiera miopatía o predisposición al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a Rabdomiólisis (e.g. sepsis, hipotensión, cirugía mayor, trauma, severos desórdenes metabólicos, endócrinos y electrolíticos; o convulsiones no controladas).

Efectos en el hígado

Como con otros inhibidores de reductasa HMG-CoA, Rosuvastatina debería ser usada con cuidado en pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol y/o tienen un historial de enfermedad del hígado.

Se recomienda llevar a cabo exámenes de función del hígado antes de, y 3 meses después, de iniciar el tratamiento. Rosuvastatina debería ser descontinuada o se debería reducir la dosis si el nivel de transaminasas séricas es más grande que 3 veces el límite superior de normal. El índice de reporte para eventos hepáticos serios (consistiendo principalmente de un incremento en transaminasas hepáticas) en uso post-mercadeo es más alto en la dosis de 40 mg.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria causada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, el desorden subyacente debería ser tratado antes de iniciar terapia con Rosuvastatina.

Raza

Estudios farmacocinéticos muestran un incremento en exposición en sujetos asiáticos en comparación con caucásicos.

Inhibidores de proteasa

Se ha observado un incremento en la exposición sistémica a Rosuvastatina en sujetos que reciben Rosuvastatina concomitantemente con varios inhibidores de proteasa en combinación con Ritonavir. Se debería dar consideración tanto al beneficio de reducir lípidos por el uso de Rosuvastatina en pacientes VIH positivos, que reciben inhibidores de proteasa y la posibilidad de un incremento en las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina al iniciar y subir la titulación de la dosis de Rosuvastatina, en pacientes tratados con inhibidores de proteasa. El uso concomitante con ciertos inhibidores de proteasa no está recomendado a menos que la dosis de Rosuvastatina sea ajustada.

Enfermedad pulmonar intersticial

Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial han sido reportados con algunas estatinas, especialmente con terapia a largo plazo. Las características que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro en la salud general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, la terapia con estatinas debería ser descontinuada.

Diabetes Mellitus

Alguna evidencia sugiere que las estatinas como un elevador de glucosa sanguínea y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes futura, podrían producir un nivel de hiperglucemia donde el cuidado formal de diabetes es apropiado. Este riesgo, sin embargo, está sobrepasado por la reducción en riesgo vascular con estatinas y por lo tanto no debería ser una razón para detener el tratamiento con estatinas. Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas de 5.6 a 6.9 mmol/l, BMI >30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser monitoreados tanto clínica y bioquímicamente de acuerdo a lineamientos nacionales.

En el estudio JUPITER, la frecuencia general reportada de diabetes mellitus fue 2.8% en Rosuvastatina y 2.3% en el placebo, en su mayoría en pacientes con glucosa en ayunas de 5.6 a 6.9 mmol/l.

Población pediátrica

La evaluación de crecimiento lineal (estatura), peso, BMI (índice de masa corporal, por sus siglas en inglés) y características secundarias de maduración sexual por escala de Tanner, en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad, que están tomando Rosuvastatina está limitada a un período de dos años. Luego de dos años de tratamiento de estudio, no se detectaron efectos sobre el crecimiento, peso, BMI o maduración sexual.

En un ensayo clínico de niños y adolescentes que recibieron Rosuvastatina por 52 semanas, elevaciones de CK > 10xULN y síntomas musculares luego de ejercicio o un incremento en actividad física, fueron observadas más frecuentemente en comparación a observaciones en ensayos clínicos en adultos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver Precauciones.

Efectos indeseables:

Las frecuencias de reacciones adversas están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención: Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10,000$); Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Desórdenes de la sangre y sistema linfático

Raro: Trombocitopenia

Desórdenes del sistema inmune

Raro: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Desórdenes endócrinos

Común: Diabetes mellitus

Desórdenes psiquiátricos

Desconocido: Depresión

Desórdenes del sistema nervioso:

Común: Dolor de cabeza, mareos

Muy raro: Polineuropatía, pérdida de la memoria

Desconocido: Neuropatía periférica, trastornos del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas).

Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino:

Desconocido: Tos, disnea

Desórdenes gastrointestinales:

Común: Constipación, náusea, dolor abdominal

Raro: Pancreatitis

Desconocido: Diarrea

Desórdenes hepatobiliares:

Raro: Incremento de las transaminasas hepáticas

Muy raro: Ictericia, hepatitis

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo:

Poco común: Prurito, rash, urticaria

Desconocido: Síndrome de Stevens-Johnson

Desórdenes musculoesqueléticos y tejido conectivo:

Común: Mialgia

Raro: Miopatía (incluyendo miositis), rabdomiólisis

Muy raro: Artralgia

Desconocido: Desórdenes del tendón, a veces complicados por ruptura miopatía necrotizante inmunomediada

Desórdenes renales y urinarios:

Muy raro: Hematuria

Desórdenes del sistema reproductor y de los senos:

Muy raro: Ginecomastia

Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración:

Común: Astenia

Desconocido: Edema

Población pediátrica: Se observaron, elevaciones de creatina cinasa > 10xULN y síntomas musculares luego de ejercicio o un incremento en actividad física, más frecuentemente en un ensayo clínico de 52 semanas de niños y adolescentes en comparación a adultos (ver Sección 4.4). En otros sentidos, el perfil de seguridad de Rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación al de adultos.

Posología y modo de administración:

Se administra por vía oral en forma de sal cálcica, aunque las dosis se expresan referidas a la base; 10.4 mg de rosuvastatina cálcica equivalen a aproximadamente 10 mg de la base.

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe someterse a una dieta estándar para reducir el colesterol que debe continuar durante el tratamiento. La dosis debe ser individual de acuerdo con el objetivo de la terapia y la respuesta del paciente, mediante el uso de pautas de consenso actuales.

La dosis inicial es de 5 a 10 mg una vez al día, que puede aumentarse, en caso necesario, en intervalos de 4 semanas, hasta una dosis máxima habitual e 20mg una vez al día. En casos de hipercolesterolemia grave puede administrarse una dosis más alta de 40 mg una vez al día bajo supervisión del especialista, pero no debe administrarse a pacientes con alto riesgo de miopatía, incluidos los que reciban fibratos.

En el estudio de reducción de riesgos de eventos cardiovasculares, la dosis usada fue 20 mg diarios.

Puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Uso en pacientes pediátricos:

El uso pediátrico puede llevarse a cabo sólo por especialistas.

Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad (Etapa de Tanner < II-V)

En niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica la dosis inicial usual es 5 mg diarios.

En niños de 6 a 9 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango usual de dosis es de 5-10 mg orales una vez al día. La seguridad y eficacia de dosis mayores a 10 mg no han sido estudiadas en esta población.

En niños de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango usual de dosis es 5-20 mg orales una vez al día. La seguridad y eficacia de dosis mayores a 20 mg no han sido estudiadas en esta población.

La titulación debería ser llevada a cabo de acuerdo a la respuesta individual y tolerancia en pacientes pediátricos, como lo recomiendan las recomendaciones de tratamiento pediátrico. Los niños y adolescentes deberían ser colocados en una dieta estándar para reducir el colesterol antes de inicial tratamiento con Rosuvastatina; esta dieta debería ser continuada durante el tratamiento con Rosuvastatina.

La experiencia en niños con hipercolesterolemia familiar homocigótica está limitada a un número pequeño de niños entre las edades de 8 y 17.

La tableta de 40 mg no es apropiada para uso en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes geriátricos:

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg en pacientes > 70 años. Ningún otro ajuste de dosis es necesario en relación a la edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Ningún ajuste de dosis es necesario en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La dosis inicial recomendada es de 5 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina de < 60 ml/min). La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada. El uso de rosuvastatina en pacientes con insuficiencia renal severa está contraindicado para todas las dosis.

Dosis en pacientes con insuficiencia hepática

No hubo un incremento en la exposición sistémica a Rosuvastatina en sujetos con clasificaciones de Child-Pugh de 7 o debajo. Sin embargo, se ha observado un incremento en la exposición sistémica en sujetos con clasificaciones de Child-Pugh de 8 y 9. En estos pacientes, una evaluación sobre la función renal debería ser considerada. No existe experiencia en sujetos con clasificaciones de Child-Pugh arriba de 9. Rosuvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa.

Raza

Se ha observado un incremento en la exposición sistémica en sujetos asiáticos. La dosis inicial recomendada es de 5 mg para pacientes de ascendencia asiática. La dosis de 40 mg está contraindicada en estos pacientes.

Polimorfismos genéticos

Se conocen tipos específicos de polimorfismos genéticos que pueden llevar a un incremento de exposición a Rosuvastatina. Para pacientes que se sabe tienen dichos tipos específicos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria más baja de Rosuvastatina.

Dosis en pacientes con factores que predisponen a miopatía

La dosis inicial recomendada es de 5 mg en pacientes con factores que predisponen a la miopatía. La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes.

Terapia concomitante

Rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas de transporte (e.g. OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo Rabdomiolisis) se ve incrementado cuando Rosuvastatina es administrada concomitantemente con ciertos productos medicinales que incrementan la concentración de plasma de Rosuvastatina debido a interacciones con estas proteínas de transporte (e.g. ciclosporina y ciertos inhibidores de proteasa incluyendo combinaciones de Ritonavir con Atazanavir, Lopinavir y/o Tipranavir. Siempre que sea posible, se deberían considerar medicamentos alternativos y, si es necesario, considerar discontinuar temporalmente la terapia de Rosuvastatina.

En situaciones donde la co-administración de estos productos medicinales con Rosuvastatina es inevitable, el beneficio y el riesgo del tratamiento concurrente y ajustes a la dosificación de Rosuvastatina deberían ser considerados cuidadosamente.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Inhibidores de proteínas transportadoras:

Rosuvastatina es un sustrato para ciertas proteínas transportadoras incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y transportador de eflujo BCRP. La

administración concomitante de Rosuvastatina con productos medicinales que son inhibidores de estas proteínas transportadores podría resultar en un incremento en las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina y un incremento en el riesgo de miopatía.

Ciclosporina y gemfibrozilo:

La rosuvastatina sufre de una baja biotransformación, principalmente por la isoenzima CYP2C9 del citocromo P450, y puede que no presente las mismas interacciones con los inhibidores enzimáticos que la simvastatina. Sin embargo, se han observado incrementos de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina con ciclosporina y, en menor medida, con gemfibrozilo, por lo que las combinaciones deben evitarse. En caso de que deban administrarse juntos, es necesario reducir la dosis de rosuvastatina.

Inhibidores de proteasa:

Aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de inhibidor de proteasa podría incrementar fuertemente la exposición de Rosuvastatina. Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la coadministración de 10 mg de Rosuvastatina y un producto de combinación de dos inhibidores de proteasa (300 mg Atazanavir / 100 mg Ritonavir) en voluntarios saludables, estuvo asociada con un incremento aproximado triple y séptuple en Rosuvastatina AUC y Cmax respectivamente. El uso concomitante de Rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidor de proteasa puede ser considerado, luego de una cuidadosa consideración de los ajustes a la dosis de Rosuvastatina con base en el incremento esperado de exposición en Rosuvastatina

Ezetimibe:

El uso concomitante de 10 mg de Rosuvastatina y 10 mg de Ezetimibe resultó en un incremento de 1.2 veces en AUC de Rosuvastatina en sujetos con hipercolesterolemia. Una interacción Farmacodinámica, en términos de efectos adversos, entre Rosuvastatina y Ezetimibe no puede ser descartada.

Antiácido:

La dosificación simultánea de Rosuvastatina con una suspensión de antiácido que contiene aluminio e hidróxido de magnesio resultó en una reducción en la concentración plasmática de Rosuvastatina de aproximadamente 50%. Este efecto fue mitigado cuando el antiácido fue administrado 2 horas después de Rosuvastatina. La relevancia clínica de esta interacción no ha sido estudiada.

Eritromicina:

El uso concomitante de Rosuvastatina y Eritromicina resultó en una reducción del 20% en AUC y una reducción del 30% en Cmax de Rosuvastatina. Esta interacción podría ser causada por el incremento en motilidad del intestino causada por la Eritromicina.

Enzimas del Citocromo P450:

Los resultados de estudios in vitro e in vivo muestran que Rosuvastatina no es ni inhibidor ni inductor de isoenzimas de citocromo P450. Además, Rosuvastatina es un sustrato pobre para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas que resulten de un metabolismo mediado con citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente relevantes entre Rosuvastatina y, ya sea, Fluconazol (un inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4) o Ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

Interacciones que requieren ajustes de dosis de Rosuvastatina (ver también Tabla 1): Cuando es necesario co-administrar Rosuvastatina con otros productos medicinales que se sabe incrementan la exposición a Rosuvastatina, las dosis de Rosuvastatina deberían ser ajustadas. Comience con una dosis de 5 mg una vez al día de Rosuvastatina si el incremento en exposición esperado (AUC) es aproximadamente 2-veces o más alto. La dosis diaria máxima de Rosuvastatina debería ser ajustada de tal manera que la exposición a Rosuvastatina esperada probablemente no exceda una dosis diaria de 40 mg de

Rosuvastatina tomada sin productos medicinales que interactúan, por ejemplo una dosis de 20 mg de Rosuvastatina con Gemfibrozilo (incremento 1.9-veces), y una dosis de 10 mg de Rosuvastatina con una combinación de Ritonavir/Atazanavir (incremento 3.1-veces).

Tabla 1 Efecto de productos medicinales co-administrados sobre la exposición de Rosuvastatina (AUC; en orden de magnitud decreciente) de ensayos clínicos publicados		
Régimen de dosis de medicamento que interactúa	Régimen de dosis de Rosuvastatina	Cambio en Rosuvastatina AUC*
Ciclosporina 75 mg BID a 200 mg BID, 6 meses	10 mg OD, 10 días	7.1-veces ↑
Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg OD, 8 días	10 mg, dosis única	3.1- veces ↑
Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg BID, 17 días	20 mg OD, 7 días	2.1- veces ↑
Clopidogrel 300 mg de carga, seguido por 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	2- veces ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 días	80 mg, dosis única	1.9- veces ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 10 días	10 mg, dosis única	1.6- veces ↑
Darunavir 600 mg/Ritonavir 100 mg BID, 7 días	10 mg OD, 7 días	1.5- veces ↑
Tipranavir 500 mg/Ritonavir 200 mg BID, 11 días	10 mg, dosis única	1.4- veces ↑
Dronedarona 400 mg BID	No disponible	1.4- veces ↑
Itraconazol 200 mg OD, 5 días	10 mg, dosis única	**1.4- veces ↑
Ezetimibe 10 mg OD, 14 días	10 mg, OD, 14 días	**1.2- veces ↑
Fosamprenavir 700 mg/Ritonavir 100 mg BID, 8 días	10 mg, dosis única	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	↔
SilyMarin 140 mg TID, 5 días	10 mg, dosis única	↔
Fenofibrato 67 mg TID, 7 días	10 mg, 7 días	↔
Rifampicina 450 mg OD, 7 días	20 mg, dosis única	↔
Ketoconazol 200 mg BID, 7 días	80 mg, dosis única	↔
Fluconazol 200 mg OD, 11 días	80 mg, dosis única	↔
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	80 mg, dosis única	28% ↓
Baicalina 50 mg TID, 14 días	20 mg, dosis única	47% ↓

*Los datos dados como cambio x-veces representa una proporción simple entre co-administración y Rosuvastatina sola. Los datos dados como un cambio de % representan un % de diferencia relativo a Rosuvastatina sola.

El incremento está indicado como “↑”, ningún cambio como “↔”, reducción como “↓”.

**Varios estudios de interacción han sido llevados a cabo en distintas dosis de Rosuvastatina, la tabla muestra la proporción más significativa

OD = Una vez al día; BID = Dos veces al día; TID = tres veces al día; QID = Cuatro veces al día (por siglas en inglés)

Efecto de Rosuvastatina sobre productos medicinales co-administrados

Antagonistas de vitamina K: así como con otros inhibidores de reductasa HMG-CoA, el inicio del tratamiento o incremento de titulación de la dosis de Rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con antagonistas de vitamina K (e.g. Warfarina u otro anticoagulante de cumarina) podría resultar en un incremento en la Razón Internacional Normalizada (INR, por sus siglas en inglés). La discontinuación o reducción en la titulación de Rosuvastatina podría resultar en una reducción en la INR. En tales situaciones, el monitoreo apropiado de INR es deseable.

Anticonceptivos orales/terapia de reemplazo hormonal (HRT, por sus siglas en inglés): El uso concomitante de Rosuvastatina y un anticonceptivo oral resultó en un incremento en etinil estradiol y Norgestrel AUC de 26% y 34%, respectivamente. Estos niveles incrementados de plasma deberían ser considerados al seleccionar dosis de anticonceptivos orales. No existen datos farmacocinéticos disponibles sobre sujetos que estén tomando Rosuvastatina y HRT concomitantemente y, por lo tanto, un efecto similar no puede ser excluido. Sin embargo, la combinación ha sido usada extensamente en mujeres en ensayos clínicos y fue bien tolerada.

Otros productos medicinales:

Digoxina:

Con base en datos de estudios específicos de interacción, no se espera una interacción clínicamente relevante con Digoxina.

Ácido fusídico:

Los estudios de interacción con Rosuvastatina y ácido fusídico no han concluido. Así como con otras estatinas, eventos relacionados a los músculos, incluyendo Rabdomiolisis, han sido reportados en la experiencia post mercadeo con Rosuvastatina y ácido fusídico dados concurrentemente.

Por lo tanto, la combinación de Rosuvastatina y ácido fusídico no se recomienda. Si es posible, se recomienda la supresión temporal del tratamiento de Rosuvastatina. Si es inevitable, los pacientes deberían ser monitoreados muy de cerca.

Población pediátrica: Solamente se han llevado a cabo estudios de interacción en adultos. La extensión de interacción en la población pediátrica es desconocida.

Uso en Embarazo y lactancia:

Rosuvastatina está contraindicada en el embarazo y durante la lactancia.

Mujeres con el potencial de concebir debería usar medidas anticonceptivas apropiadas.

Ya que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol, son esenciales para el desarrollo del feto, el posible riesgo por inhibición de reductasa HMG-CoA sobrepasa la ventaja del tratamiento durante el embarazo. Estudios en animales proveen evidencia

limitada sobre la toxicidad reproductiva. Si una paciente queda embarazada durante el uso de este producto, el tratamiento debería ser discontinuado inmediatamente.

La Rosuvastatina es excretada en la leche de las ratas. No existen datos en cuanto a la excreción en la leche en humanos.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Estudios para determinar el efecto de Rosuvastatina sobre la habilidad de manejar y usar maquinas no han concluido. Sin embargo, con base en sus propiedades farmacodinámicas, es poco probable que Rosuvastatina afecte esta habilidad. Al manejar vehículos u operar maquinaria, se debería tomar en cuenta que pueden ocurrir mareos durante el tratamiento.

Sobredosis:

No existe un tratamiento específico en el caso de una sobredosis. En el evento de una sobredosis, el paciente debería ser tratado sintomáticamente y se deberían instituir medidas de apoyo, en la medida que se requieran. Se deberían monitorear la función del hígado y los niveles de CK. Es poco probable que la hemodiálisis sea de beneficio.

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción:

La rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima que limita la velocidad de conversión de la coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutarilo en mevalonato, un precursor para el colesterol. El sitio principal de acción de la rosuvastatina es el hígado, el órgano blanco para reducir el colesterol. La rosuvastatina aumenta la cantidad de receptores LDL hepáticos sobre la superficie celular, mejorando la captación y catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, por lo cual reduce la cantidad total de partículas VLDL y LDL.

Efectos farmacodinámicos:

Reduce el colesterol LDL, el colesterol total y los triglicéridos elevados y aumenta el colesterol HDL. También reduce ApoB, C-no HDL, C-VLDL, VLDL-TG y aumenta ApoA-I (Ver tabla 1). ROSUVASTATINA también reduce las proporciones de C-LDL/C-HDL, C/CHDL total y C-no HDL/C-HDL y ApoB/ApoA.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción:

Las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se logran aproximadamente después de 5 horas de administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 20%.

Distribución:

Rosuvastatina es captada extensivamente a través del hígado, que es el sitio principal de la síntesis del colesterol y aclaración de C-LDL.

El volumen de distribución de la rosuvastatina es de alrededor de 134 L. Aproximadamente el 90% de rosuvastatina se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

Metabolismo:

La Rosuvastatina posee un metabolismo limitado (aproximadamente del 10%) en especial en el metabolito N-desmetilo y el metabolito lactona. El metabolito N-desmetilo, es aproximadamente un 50% menos activo que la rosuvastatina mientras que la forma de lactona se considera clínicamente inactiva. La rosuvastatina representa más del 90% de la actividad del inhibidor de la HMG-CoA reductasa circulante.

Excreción:

Aproximadamente el 90% de la rosuvastatina se excreta como droga inalterada en las heces y la parte restante se excreta en la orina. La vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La vida media de eliminación no aumenta con dosis más elevadas.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de marzo de 2017.