



ASTENDE®

Rosuvastatina Comprimidos recubiertos

Fórmula

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Rosuvastatina (como cálcica)10 mg
Excip. c.s.p.1 comprimido recubierto

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Rosuvastatina (como cálcica)20 mg
Excip. c.s.p.1 comprimido recubierto

Acción terapéutica

Inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Indicaciones

ASTENDE está indicado para pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como coadyuvante de la dieta y el ejercicio. ASTENDE reduce el colesterol LDL, el colesterol total, los triglicéridos y ApoB elevados y aumenta el colesterol HDL. ASTENDE también está indicado en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, como auxiliar a la dieta, solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes. Prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular.

Farmacología

Mecanismo de Acción

La Rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la cual convierte la hidroxi-3-metilglutaril coenzima A 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 hepáticos LDL 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.

Farmacocinética

Absorción: Las concentraciones plasmáticas máximas de Rosuvastatina se logran aproximadamente después de 5 horas de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 20%. Distribución: La Rosuvastatina es captada selectivamente por el hígado que es el sitio principal de la síntesis del colesterol y clearance de C-LDL. El volumen de distribución de la Rosuvastatina es de alrededor de 134 L. Aproximadamente el 90 % de la 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.

Poblaciones especiales

Edad y sexo: No se observó un efecto clínicamente relevante de la edad o sexo en la farmacocinética de la Rosuvastatina.

Insuficiencia renal: En un estudio llevado a cabo en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal, la insuficiencia renal leve a moderada no tuvo influencia sobre la concentración plasmática de la Rosuvastatina. Sin embargo los pacientes con insuficiencia renal severa (Cl Cr <30ml/min) presentaron un aumento de 3 veces la concentración plasmática en comparación con los voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe someterse a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol que continuará durante el tratamiento. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente empleando las guías de tratamiento actuales. Astende puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Tratamiento de la hipercolesterolemia

La dosis inicial recomendada es 5 o 10 mg vía oral, una vez al día tanto en pacientes que no hayan recibido estatinas como en pacientes que hayan sido tratados previamente con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa. En la elección de la dosis de inicio deberá tenerse en cuenta el nivel de colesterol del paciente y el posible riesgo cardiovascular, así como el riesgo potencial de reacciones adversas. Debido al aumento de notificaciones de reacciones adversas con la dosis de 40 mg en comparación con las dosis menores, solamente se considerará un ajuste final a la dosis máxima de 40 mg en

Efectos adversos

Los eventos adversos observados con ASTENDE son por lo general leves y transitorios. En los ensayos clínicos controlados, menos del 4% de los pacientes tratados con ASTENDE fueron retirados debido a eventos adversos. Las frecuencias de los eventos adversos son clasificadas de acuerdo a lo siguiente: Comunes (>1/100; < 1/10); Poco frecuentes (> 1/10.000, < 1/1.000).

Trastornos del sistema nervioso:

Comunes: dolor de cabeza, mareos.

Trastornos gastrointestinales:

Comunes: constipación, náuseas, dolor abdominal.

Trastornos músculo esquelético, de tejido conectivo y óseo:

Comunes: mialgia

Poco comunes: miopatía.

Trastornos generales:

Comunes: astenia.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de las reacciones adversas de la droga tiende a aumentar con el aumento de la dosis.

Trastornos endocrinos:

Diabetes Mellitus.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Comunes: prurito, exantema y urticaria.

Efectos músculo esquelético:

Casos poco frecuentes de rabdomiólisis se han informado en pacientes que recibieron Rosuvastatina 80 mg en ensayos clínicos de investigación que fueron ocasionalmente asociados con el deterioro de la función renal. Todos los casos mejoraron al interrumpir la terapia.

Efectos de laboratorio

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un aumento relacionado con la dosis en las transaminasas y CPK en una pequeña cantidad de pacientes que toman Rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

En pacientes tratados con Rosuvastatina se ha observado proteinuria. Los cambios de "trazas" a "+", o más, observados en algún momento durante el tratamiento con 10 y 20 mg fueron <1%, y aproximadamente 3% con 40 mg. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece en forma espontánea en la terapia continua, y no es predictiva de enfermedad renal aguda o progresiva.

Sobredosificación

No existe un tratamiento específico en el caso de sobredosis, el paciente debe tratarse sintómicamente y se deben instruir medidas de soporte según sea necesario. La función hepática y los niveles CPK deben evaluarse. Es improbable que la hemodiálisis sea beneficiosa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano, o comunicarse con el C.I.A.T. al Tel.: 1722.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30°C.

Presentaciones

Astende 10 mg: Envases conteniendo 10, 14, 28, 30, 42 o 56 comprimidos recubiertos.

Astende 20 mg: Envases conteniendo 14, 28, 30 o 42 comprimidos recubiertos.

GUARDESE LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



LAZAR S.A.
Blvr. Artigas 1158
Tel.: 2708 8494
MONTEVIDEO

pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular (especialmente pacientes con hipercolesterolemia familiar) que no alcanzan sus objetivos de tratamiento con 20 mg, y en los que se llevará a cabo un seguimiento rutinario. Se recomienda iniciar la dosis de 40 mg bajo la supervisión de un especialista.

Prevención de Eventos Cardiovasculares

En el estudio sobre reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, la dosis utilizada fue de 20 mg al día.

Población pediátrica

Su uso en población pediátrica se debe llevar a cabo por especialistas.

Uso en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad. (estudio -I-IV de Tanner)

La dosis de inicio recomendada para niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, es de 5 mg diarios.

- En niños de 6 a 9 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-10 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 10 mg en esta población.

- En niños de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-20 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 20 mg en esta población.

Las dosis se deben individualizar y ajustar de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos. Los niños y adolescentes se deben someter a una dieta estándar específica para reducir el colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; esta dieta se debe mantener durante todo el tratamiento. La experiencia en niños con hipercolesterolemia familiar homocigótica está limitada a un número pequeño de niños de edades de entre 8 y 17 años.

Niños menores de 6 años de edad

No se ha estudiado la seguridad y eficacia en el uso en niños menores de 6 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda administrar Astende en niños menores de 6 años de edad.

Uso en ancianos

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de ASTENDE está contraindicado a cualquier dosis.

Contraindicaciones

Astende está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a la rosuvastatina o a alguno de los excipientes.
- En pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- En pacientes con miopatía.
- En pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.
- Durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiólisis. Dichos factores incluyen:

- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min).
- Hipotiroidismo.
- Historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias.
- Historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato.
- Alcoholismo.
- Situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos.
- Pacientes de origen asiático.
- Uso concomitante de fibratos.

Advertencias y Precauciones

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ASTENDE debe utilizarse con precaución en pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol y/o tienen un antecedente de insuficiencia hepática. Se recomienda analizar la función hepática antes y 3 meses después del inicio del tratamiento con ASTENDE. ASTENDE debe discontinuarse o reducirse la dosis si el nivel de transaminasas séricas es superior a 3 veces el límite superior del normal. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han informado efectos sobre el músculo esquelético, por ejemplo, mialgia y miopatía no complicada, en los pacientes tratados con ASTENDE. Se les debe solicitar a los pacientes que informen inmediatamente si sienten dolor muscular o debilidad inexplicable en especial si está asociado con malestar o fiebre. Los niveles CPK deben medirse en estos pacientes. La terapia con ASTENDE debe discontinuarse si los niveles de CPK son marcadamente elevados (> 10 x VSN) o si, sobre fundamentos clínicos, se diagnostica o se sospecha miopatía.

En los ensayos realizados con la Rosuvastatina no hubo evidencia de aumento de los efectos sobre el músculo esquelético en la pequeña cantidad de pacientes tratados con Rosuvastatina y terapia concomitante. Sin embargo, se observó un aumento en la incidencia de la miostitis y miopatía en pacientes que recibieron otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibrato incluyendo gemfibrozil, ciclosporina, ácido nicotínico,

antifúngicos de tipo azol, inhibidores de proteasa y antibióticos macrólidos (ver Efectos Adversos).

ASTENDE no debe utilizarse en ningún paciente con una condición aguda y sería indicadora de miopatía o predisposición al desarrollo de insuficiencia renal debido a la rabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, hipotensión, cirugía mayor, lesión, severos trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos: o convulsiones no controladas).

Se ha observado proteinuria, en pacientes tratados con las dosis más elevadas de Rosuvastatina, en especial, 40 mg. Por lo general esto es transitorio y no predictivo de una enfermedad renal progresiva o aguda.

Diabetes Mellitus, algunas evidencias sugieren que las estatinas como dase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 101 mg/dl a 125 mg/dl, IMC<30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

Enfermedad pulmonar intersticial, se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros productos y otras formas de Interacción

Antagonistas de la Vitamina K: Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o aumento de la dosificación de ASTENDE en pacientes tratados concomitantemente con antagonistas de vitamina K (por ejemplo, warfarina) puede producir un aumento en INR (International normalized ratio). La discontinuación o reducción de la dosificación de ASTENDE puede producir una disminución en INR. En tales situaciones, se requiere un control adecuado de INR.

Gemfibrozil: El uso concomitante de Rosuvastatina y Gemfibrozil produjo un aumento de 2 veces en C_{max} y AUC de la Rosuvastatina (ver Posología y método de administración).

Ciclosporina: Durante el tratamiento concomitante de Rosuvastatina y Ciclosporina, los niveles plasmáticos de Rosuvastatina fueron en promedio 7 veces mayores a los observados en voluntarios sanos (Ver Contraindicaciones). La administración concomitante de Rosuvastatina y Ciclosporina no afectó las concentraciones plasmáticas de la Ciclosporina.

Antídoto: La administración simultánea de Rosuvastatina con una suspensión de hidróxido de magnesio y aluminio produjo una disminución en la concentración plasmática de Rosuvastatina de aproximadamente 50%. Este efecto se redujo cuando el antídoto se administró 2 horas después de la Rosuvastatina. La relevancia clínica de esta interacción no ha sido estudiada.

Enzimas del citocromo P-450: Los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que la Rosuvastatina no es un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P-450. Además la Rosuvastatina es un sustrato pobre para estas isoenzimas. No se han observado interacciones entre la Rosuvastatina y el Fluconazol (un inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4) o el Ketoconazol (inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

Eritromicina: El uso concomitante de Rosuvastatina y Eritromicina produjo una disminución del 20% en el AUC (0-t) y una disminución del 30% en la C_{max} de la Rosuvastatina. Esta interacción puede producirse por el aumento en la motilidad intestinal causada por la Eritromicina.

Anticonceptivos orales: El uso concomitante de Rosuvastatina con un anticonceptivo oral produjo un aumento en AUC de etinilestradiol y norgestrel en un 26% y 34%, respectivamente. Estos aumentos de los niveles plasmáticos deben considerarse al seleccionar las dosis de los anticonceptivos orales.

Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina. Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la C_{max}. Se puede considerar el uso concomitante de Astende y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de Astende basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina.

Ácido fusídico: Rosuvastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento. En pacientes en los que se considere esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación.

Ezetimibe: el uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina con 10 mg de ezetimibe provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolemicos. Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre rosuvastatina y ezetimibe.

Otros medicamentos: No existen interacciones clínicamente relevantes con Digoxina, Fenofibrato, agentes antihipertensivos, agentes anti diabéticos y terapia de reemplazo hormonal.

Uso durante embarazo y lactancia

ASTENDE no debe utilizarse durante el embarazo o período de lactancia debido a que la seguridad del uso de Rosuvastatina durante el embarazo y el período de lactancia no se ha establecido.

Las mujeres con potencial fértil deben usar medidas anticonceptivas adecuadas. Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa es superior al beneficio del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan evidencia limitada sobre toxicidad reproductiva. Si una paciente queda embarazada durante el uso de este producto, el tratamiento debe discontinuarse inmediatamente. La Rosuvastatina se excreta en la leche de las ratas. No existen datos con respecto a la excreción en la leche materna humana.