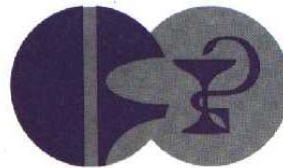


UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
DEPARTAMENTO DE FARMACIA

COLEGIO DE FARMACÉUTICOS  
DE LA  
PROVINCIA DE CÓRDOBA



C I M E  
CENTRO DE INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS  
Ciudad Universitaria (5000) Córdoba  
Tel.: 351-4- 334127/ 63 Fax: 351-4- 334127  
E-mail: [cimecord@dco.fcq.unc.edu.ar](mailto:cimecord@dco.fcq.unc.edu.ar)

COLEGIO DE FARMACÉUTICOS DE LA PROVINCIA DE  
CÓRDOBA  
Corro 146 (5000) Córdoba  
Tel. y Fax: 351-4-249511 (Lineas Rotativas)  
E-mail: [colfarpres@arnet.com.ar](mailto:colfarpres@arnet.com.ar) (Presidencia)

## INFORMACIÓN ACTIVA SOBRE MEDICAMENTOS

### **ROSUVASTATINA: Advertencias sobre riesgo de miopatía y rabdomiolisis**

(Agosto de 2004)

Caffaratti, M.; Briñón, M. C.

Centro de Información sobre Medicamentos

Departamento de Farmacia - Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Nacional de Córdoba

### ***Introducción***

La *rosuvastatina* es un fármaco hipolipemiante oral, del grupo de las estatinas, de reciente introducción en el mercado. Reduce marcadamente los niveles de colesterol total y de LDL (lipoproteínas de baja densidad). También disminuye los niveles de triglicéridos y apolipoproteína B. Actúa inhibiendo la síntesis hepática de colesterol, al bloquear la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A (HMG-CoA), involucrada en la síntesis del ácido mevalónico, precursor metabólico del colesterol.<sup>1,2</sup>

Especialmente en dosis de 40 mg/día, la *rosuvastatina* se ha asociado con efectos adversos graves (miopatía, rabdomiolisis). Por este motivo y dado que se desconocen los efectos a largo plazo de esos efectos adversos, en este informe se presentan advertencias y precauciones relacionados al uso de *rosuvastatina*.

### ***¿Qué son la miopatía y rabdomiolisis?***

La *miopatía* relacionada con la administración de fármacos, por lo general producen debilidad muscular de tipo proximal. Esta debilidad limita la capacidad laboral y social, pero raras veces impide la deambulación o afecta la musculatura respiratoria.

El cuadro se remite al eliminar el factor tóxico responsable. El diagnóstico puede realizarse cuando se encuentran elevadas las enzimas musculares séricas, alteraciones electromiográficas sugestivas de miopatía y/o al demostrar cambios histológicos en los músculos afectados.

La complicación más temible es el desarrollo de rhabdomiolisis y mioglobinuria, debido a un posible fallo renal agudo.<sup>3</sup>

La *rhabdomiolisis* es producida por la ruptura de la célula muscular y en consecuencia por la liberación de su contenido dentro del torrente sanguíneo. Los síntomas de la rhabdomiolisis incluyen dolor muscular, debilidad, malestar, fiebre, orina oscura, náuseas o vómitos. El dolor puede involucrar grupos específicos de músculos o puede ser generalizado.

En casos poco frecuentes, el daño muscular es tan severo que los pacientes desarrollan fallo renal y fallo orgánico, potencialmente fatales.<sup>4,5</sup>

Se han informado casos de mialgia, miopatía y rhabdomiolisis en pacientes tratados con *rosuvastatina* en todas las dosis y en particular en dosis mayores de 20 mg.<sup>2</sup> Cabe destacar, que estos efectos adversos se presentan también con todos los fármacos pertenecientes al grupo de las estatinas.

### ***Farmacovigilancia***

En agosto de 2003 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la comercialización de *rosuvastatina* en presentaciones de 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg/día.

Dado que en ensayos clínicos, la *rosuvastatina* en dosis de 40 mg/día se asoció con una mayor incidencia de efectos adversos a nivel renal (proteinuria, hematuria), la FDA recomendó ese mismo año realizar monitoreo renal a los pacientes que recibieran esta dosis.<sup>1</sup>

A pesar de esta recomendación, en el prospecto de *rosuvastatina* solo se incluyó la precaución de reducir la dosis en aquellos pacientes que recibiendo 40 mg/día, presentaran proteinuria persistente inexplicable, en análisis de orina de rutina.<sup>1</sup>

En agosto de 2003, luego de que la FDA aprobara *rosuvastatina*, Public Citizen (organización de defensa del consumidor de Estados Unidos) se opuso a esta aprobación debido a los casos de toxicidad renal (Ej: rhabdomiolisis, disfunción renal), que se presentaron en los estudios de pre-comercialización de *rosuvastatina*. Si bien estos casos se desarrollaron con dosis de 80 mg/día que no fueron aprobadas por la FDA, la preocupación de Public Citizen es que estas complicaciones pueden aparecer incluso en dosis inferiores de *rosuvastatina*.<sup>6</sup>

En octubre de 2003 “The Lancet” publicó un duro editorial contra el medicamento y en marzo de 2004, tras registrarse graves efectos secundarios en 16 pacientes, el grupo Public Citizen emitió una petición a la FDA solicitando el retiro del mercado de *rosuvastatina*.<sup>7,8</sup>

En junio de este año, la FDA informó a los profesionales de la salud, que AstraZeneca (empresa farmacéutica que comercializa *rosuvastatina*), modificó el prospecto de *rosuvastatina* en 22 países miembros de la Unión Europea, advirtiendo a los pacientes del aumento en el riesgo de desarrollar toxicidad muscular grave (miopatía) con altos niveles de *rosuvastatina*, particularmente a la dosis más alta de 40 mg/día. Este cambio en el prospecto fue realizado en respuesta a informes de post-comercialización de efectos adversos de *rosuvastatina* <sup>4,9</sup>

Actualmente, la FDA está evaluando informes de rabdomiolisis asociadas a *rosuvastatina* y comparando la incidencia de informes con otras estatinas.<sup>4</sup>

### ***Recomendaciones de la FDA***

- La FDA recomienda precaución al prescribir *rosuvastatina* en pacientes que puedan presentar mayor riesgo de desarrollar miopatía, particularmente a dosis de 40 mg/día que incrementa el riesgo de desarrollar este efecto adverso.
- Se requiere un monitoreo estricto para todos los pacientes que reciben dosis de 40 mg/día.
- También se recuerda a los médicos seguir las recomendaciones de dosis inicial, dosis de ajuste y dosis máximas para minimizar el riesgo de miopatía, mientras consiguen controlar los niveles de colesterol.
- Además, se debe informar a los pacientes que las estatinas pueden causar daño muscular, que en casos poco frecuentes pero graves, puede causar daño renal y otros fallos orgánicos potencialmente fatales. Los pacientes deben ser monitoreados en relación a signos de dolor muscular, debilidad, malestar, fiebre, orina oscura, náuseas o vómitos.<sup>4</sup>

A continuación se describen indicaciones, posología, contraindicaciones, precauciones, interacciones y efectos adversos de *rosuvastatina*

### ***Indicaciones<sup>1</sup>***

- hipercolesterolemia
- hiperlipoproteinemia

### ***Posología***

La dosis de inicio es de 10 mg/día y la mayoría de los pacientes son controlados a esta dosis. Si es necesario, luego de 4 semanas de tratamiento, puede realizarse una dosis de ajuste a 20 mg/día. Debido a la advertencia de un incremento de informes de reacciones adversas con dosis de 40 mg/día, el ajuste a esta última dosis, luego de 4 semanas adicionales al período de tratamiento entre dosis, solo debe considerarse en pacientes con hipercolesterolemia severa de alto riesgo cardiovascular, que no lograron controlar sus niveles de colesterol a la dosis de 20 mg/día, y a quienes se les realiza un estricto

seguimiento. Se recomienda supervisión especial cuando comienza el tratamiento con dosis de 40 mg.<sup>2</sup>

### ***Contraindicaciones<sup>1,2</sup>***

- colestasis
- embarazo
- encefalopatía hepática
- hepatitis
- hipersensibilidad a *rosuvastatina* o excipientes
- ictericia
- lactancia
- miopatía
- niños
- pacientes que reciben ciclosporina
- pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina < 30 ml/min)
- pacientes con enfermedad hepática activa, incluyendo elevación persistente inexplicable de las transaminasas séricas y cualquier elevación de transaminasa sérica que excede tres veces el límite superior normal
- rhabdomiolisis

Además de las contraindicaciones mencionadas anteriormente, se agregan las siguientes correspondientes a dosis de 40 mg:

### ***Contraindicaciones para dosis de 40 mg<sup>2</sup>***

La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con factores de predisposición para desarrollar miopatía/ rhabdomiolisis. Estos factores incluyen:

- alcoholismo
- antecedentes personales o familiares de desórdenes musculares hereditarios
- antecedentes previos de toxicidad muscular con otras estatinas o fibratos
- deterioro renal moderado (clearance de creatinina < 60 ml/min)
- hipotiroidismo
- pacientes japoneses o chinos
- situaciones donde pueden ocurrir un incremento de los niveles plasmáticos
- uso concomitante de fibratos

### ***Precauciones<sup>1</sup>***

- alcoholismo
- ancianos
- cirugía reciente
- desequilibrio electrolítico
- desordenes convulsivos
- deterioro renal
- enfermedad endócrina
- enfermedad renal
- fallo renal
- hipotensión
- infección
- miopatía
- trauma

Al igual que otras estatinas, *rosuvastatina* debe utilizarse con precaución en pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. Se recomienda un ensayo de la función hepática antes y después de 3 meses de comenzado el tratamiento con *rosuvastatina*. Se debe interrumpir el tratamiento si los niveles de transaminasas séricas aumentan en un valor por encima de 3 veces el límite superior normal.<sup>2</sup>

### ***Interacciones<sup>1,2</sup>***

- alcohol
- antiácidos
- anticonceptivos orales
- ciclosporina
- eritromicina
- fenofibrato
- gemfibrozil
- itraconazol
- niacina
- otros medicamentos utilizados para disminuir el colesterol o los triglicéridos
- warfarina

### ***Efectos adversos<sup>1</sup>***

Efectos secundarios que requieren atención médica tan pronto como sea posible:

#### *Raros o poco comunes:*

- visión borrosa o cambios en la visión
- orina de color amarillo oscuro o marrón
- menor cantidad de orina o dificultad para orinar
- fiebre
- sensibilidad, calambres, debilidad o dolores musculares
- erupción cutánea, picazón
- cansancio o debilidad inusual
- piel u ojos amarillentos

Efectos secundarios que, por lo general, no requieren atención médica, a menos que persistan o sean molestos:

- estreñimiento o diarrea
- dificultad para dormir
- mareos
- dolor de cabeza
- náuseas, vómito
- dolores de estómago o indigestión

Al igual que otras estatinas, la incidencia de efectos adversos tiende a ser dosis dependiente.<sup>2</sup>

Estos efectos adversos tuvieron lugar en  $\geq 2\%$  de los pacientes que recibieron *rosuvastatina* versus placebo, en los estudios de pre-comercialización. Información provista por los laboratorios fabricantes en orden de frecuencia de aparición de efectos adversos:

<b>Efectos adversos</b>	<b>% Rosuvastatina vs. placebo</b>
faringitis	9 vs. 7,6
dolor de cabeza	5,5 vs. 5
diarrea	3,4 vs. 2,9
dispepsia	3,4 vs. 3,1
náuseas /vómitos	3,4 vs. 3,1
dolor muscular	2,8 vs. 1,3
astenia	2,7 vs. 2,6
dolor de espalda	2,6 vs. 2,4
síndrome gripal	2,3 vs. 1,8
infección urinaria	2,3 vs. 1,6
rinitis	2,2 vs. 2,1
sinusitis	2 vs. 1,8

## *Especialidades medicinales comercializadas en Argentina (agosto 2004)<sup>10</sup>*

- Crestor (AstraZeneca)
- Rosuvast (Bago)
- Rovartal (Roemmers)
- Sinlip (Gador)

### ***Bibliografía***

1. Clinical Pharmacology 2000. [en línea] Gold Standard Multimedia. (Acceso restringido) Acceso: 10/08/04. Disponible en <http://www.cp.gsm.com>
2. AstraZeneca Group of Companies 2004. Crestor. Prescribing Information. Acceso: 23/08/04. Disponible en: [http://www.crestor.info/gUserFiles/european\\_prescribing\\_information.pdf](http://www.crestor.info/gUserFiles/european_prescribing_information.pdf)
3. Farreras, Rozman. Medicina Interna. 13ª Edición. Madrid. España. Mosby. 1995
4. Medscape 2004. Rosuvastatin Label Change in EU Indicates Risk of Myopathy [en línea] Acceso: 11/08/04. Disponible en: [http://www.medscape.com/viewarticle/480577\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/480577_print)
5. CIME. Información Activa. Farmacovigilancia de Cisapride: Información Actualizada. Correa Salde, V.; Fontana, D.; Solá, N. Abril de 2000.
6. Boletín Fármacos. Más razones para no utilizar la *rosuvastatina*. [en línea]. Acceso: 10/08/04. Disponible en: <http://www.boletinfarmacos.org/042004/ADVERTENCIAS%20SOBRE%20MEDICAMENTOS.htm#MÁS%20RAZONES%20PARA%20NO%20UTILIZAR%20LA%20ROSUVASTATINA>
7. Public Citizen Health Research Group. Petition to the FDA to remove the cholesterol-lowering drug rosuvastatin (Crestor) from the market [en línea] Acceso: 11/08/04. Disponible en: <http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=7305&secID=11668&catID=126>
8. Carlos Martínez. El Mundo España. [en línea] Última actualización: 06/03/04. Acceso: 26/08/04. Disponible en: <http://www.el-mundo.es/salud/2004/563/1078512215.html>

9. Organización Mundial de la Salud. Who Drug Information. Rosuvastatin: revised package insert. [en línea] Acceso:10/08/04. Disponible en: [http://www.who.int/druginformation/vol18num2\\_2004/DI18-2.pdf](http://www.who.int/druginformation/vol18num2_2004/DI18-2.pdf)
10. Alfabeta SACIFyS. **AlfaBETA.net Manual Farmacéutico On Line**. [en línea]. Bs. As. Argentina. Alfa-Beta Ediciones. Última Actualización: Acceso: 11/08/04 Disponible en: <http://www.alfabeta.net>