

HIPOLIPOL®

ROSUVASTATINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta - Industria Argentina

Fórmulas

CompriMidos recubiertos x 5 mg

Cada comprimido recubierto contiene: rosuvastatina cálcica 5,20 mg (correspondiente a 5,0 mg de rosuvastatina). Excipientes: celulosa microcristalina 30,000 mg; lactosa 40,300 mg; croscarmelosa sódica 7,500 mg; povidona K-30 4,200 mg; crospovidona 10,000 mg; talco 3,040 mg; estearato de magnesio 1,200 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 1,120 mg; polietilenglicol 6000 0,472 mg; bióxido de titanio 1,048 mg; óxido de hierro amarillo 0,102 mg.

CompriMidos recubiertos x 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene: rosuvastatina cálcica 10,40 mg (correspondiente a 10,0 mg de rosuvastatina). Excipientes: celulosa microcristalina 60,000 mg; lactosa 80,600 mg; croscarmelosa sódica 15,000 mg; povidona K-30 8,375 mg; crospovidona 20,000 mg; talco 5,950 mg; estearato de magnesio 2,000 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 2,100 mg; polietilenglicol 6000 0,875 mg; bióxido de titanio 1,950 mg; óxido de hierro rojo 0,250 mg.

CompriMidos recubiertos x 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene: rosuvastatina cálcica 20,80 mg (correspondiente a 20,0 mg de rosuvastatina). Excipientes: celulosa microcristalina 120,000 mg; lactosa 161,200 mg; croscarmelosa sódica 30,000 mg; povidona K-30 16,750 mg; crospovidona 40,000 mg; talco 11,950 mg; estearato de magnesio 4,000 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 4,200 mg; polietilenglicol 6000 1,850 mg; bióxido de titanio 4,000 mg; óxido de hierro rojo 0,250 mg.

Acción Terapéutica: inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Indicaciones

HIPOLIPOL se indica

- como adyuvante para la dieta con el objetivo de reducir los niveles elevados de C-total, C-LDL, ApoB, C-noHDL y TG y de aumentar el C-HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) y dislipidemia mixta (tipo II a y II b de Fredrickson);
 - como adyuvante para la dieta para el tratamiento de pacientes con niveles séricos elevados de TG (tipo IV de Fredrickson);
 - para reducir el C-LDL, C-total y ApoB en pacientes 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.
- De acuerdo con los lineamientos del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol de EE.UU., tercer reporte del panel de expertos, tratamiento de adultos NCEP-ATPIII, la terapia con agentes hipolipemiantes debe ser un componente de intervención de múltiples factores de riesgo en individuos con mayor riesgo de enfermedad cardíaca coronaria debido a la hipercolesterolemia. Las dos modalidades principales de la terapia reductora de LDL son los cambios terapéuticos en el estilo de vida, conocidos como TLC (Therapeutic Lifestyle changes) y la terapia medicinal. La dieta TLC remarca la reducción de grasas saturadas y la ingesta de colesterol. La tabla 1 define los objetivos y los límites del C-LDL para iniciar los cambios TLC y para las consideraciones sobre la droga.

Tabla 1. Lineamiento de tratamiento de NCEP, objetivos y límites del C-LDL para los cambios terapéuticos en el estilo de vida y farmacoterapia en diferentes categorías de riesgo.

Categoría de riesgo	Objetivo de LDL	Nivel de LDL en el que se inicia TLC	Nivel de LDL en que se considera la terapia medicinal
CHDA o riesgo equivalente (riesgo a 10 años >20%)	< 100 mg/dl	>=100 mg/dl	>= 130 mg/dl (100-129 mg/dl opcional de droga)b
2 más factores de riesgo (riesgo a 10 años <=20%)	< 130 mg/dl	>=130 mg/dl	>= 130 mg/dl riesgo de 10 años 10 - 20% >= 160 mg/dl riesgo de 10 años < 10% >=190 mg/dl (160-189 mg/dl)opcional de droga
Factor de riesgo 0-1 c	< 160 mg/dl	>=160 mg/dl	

a- CHD: enfermedad cardíaca coronaria.

b- Algunas Autoridades recomiendan el uso de drogas reductoras de LDL en esta categoría si con TLC no se puede alcanzar un C-LDL <100 mg/dl. Otros prefieren usar drogas que principalmente modifiquen los triglicéridos y el C-HDL, por ejemplo, ácido nicotínico o fibrato. El criterio clínico también puede llevar a diferir la farmacoterapia en

esta subcategoría.

c- Casi todas las personas con factor de riesgo 0-1 tienen un riesgo de 10 años < 10%; por lo tanto no es necesaria una evaluación del riesgo.

Después de que se haya logrado el objetivo del C-LDL, si el TG todavía es >=200 mg/dl, el C-no HDL (C-total menos C-HDL) se transforma en un segundo blanco de la terapia. Los objetivos del C-no HDL, se establecen a 30 mg/dl más altos que los objetivos del C-LDL para cada categoría de riesgo.

En el momento de la hospitalización por un evento coronario, puede considerarse el inicio de una terapia hipolipemiente en el alta si el C-LDL es >= 130 mg/dl.

Los pacientes mayores de 20 años de edad deben ser controlados por sus niveles de colesterol elevados cada 5 años.

Antes de iniciar la terapia con HIPOLIPOL, deben excluirse las causas secundarias de hipercolesterolemia (por ejemplo: diabetes mellitus poco controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, dislipoproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, otra terapia medicinal, y alcoholismo), y se debe realizar un perfil lipídico para medir el C-total, C-LDL, C-HDL y TG. Para pacientes con TG<400 mg/dl (<4,5 mmol/L), el C-LDL se puede estimar utilizando la siguiente ecuación: C-LDL = C-total (0,20 x (TG + C-HDL) Para niveles de TG-400 mg/dl (4,5 mmol/L), esta ecuación es menos exacta y las concentraciones de C-LDL deben determinarse mediante ultracentrifugación. HIPOLIPOL no ha sido estudiado en dislipidemias tipo I, III y V de Fredrickson.

Acción Farmacológica: el colesterol (C) y los triglicéridos (TG) circulan en el torrente sanguíneo como parte de complejos lipoproteicos. Con la ultracentrifugación, estos complejos se separan en fracciones de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), y lipoproteínas de baja densidad (LDL) que contienen apolipoproteína B-100 (ApoB-100) y fracciones de lipoproteína de alta densidad (HDL).

El colesterol y los TG sintetizados en el hígado se incorporan en la VLDL y se secretan en la circulación para distribuirse a los tejidos periféricos. Los TG son eliminados por la acción de las lipasas, y en una serie de pasos, la VLDL modificada se transforma primero en IDL y luego en LDL, rico en colesterol.

La IDL y la LDL se eliminan en la circulación principalmente por los receptores ApoB/E de alta afinidad, que se expresan hasta el grado máximo en las células hepáticas. Existe la hipótesis de que la HDL participa en el transporte reverso del colesterol desde los tejidos hasta el hígado nuevamente.

Los estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos han establecido que el colesterol LDL alto (C-LDL), el colesterol HDL bajo (C-HDL) y los TG plasmáticos altos promueven la aterosclerosis humana y son factores de riesgo en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

En contraste, los niveles más altos de C-HDL están relacionados con un menor riesgo cardiovascular.

Al igual que la LDL, las lipoproteínas ricas en triglicéridos enriquecidas de colesterol, incluyendo VLDL, IDL y remanentes, también pueden promover la aterosclerosis. Los triglicéridos plasmáticos elevados por lo general se encuentran con niveles bajos de C-HDL y pequeñas partículas de LDL, así como también en asociación con factores de riesgo metabólicos no lipídicos de la enfermedad cardíaca coronaria (CHD).

Como tales, los TG totales en plasma no han demostrado consistentemente ser un factor de riesgo independiente para la cardiopatía coronaria.

Además, no se ha determinado el efecto independiente de elevar las HDL o descender los TG sobre el riesgo de morbilidad y mortalidad coronaria y cardiovascular.

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, y los estudios in vitro en células cultivadas de animales y humanos han demostrado que la rosuvastatina tiene una gran y selectiva captación en el hígado, el órgano blanco para reducir el colesterol.

En estudios in vivo e in vitro, la rosuvastatina produce sus efectos de dos maneras. En primer lugar, aumenta la cantidad de receptores 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.

La rosuvastatina reduce el colesterol total (C-total), C-LDL, ApoB y C-no HDL (colesterol total/menos C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica (FH), formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta. La rosuvastatina también reduce los TG y produce aumentos en el C-HDL.

La rosuvastatina reduce el C-total, C-LDL, colesterol VLDL (C-VLDL), Apo B, C-noHDL y TG, e incrementa el C-HDL en pacientes con hipertriglicéridemia aislada.

Farmacocinética

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 (Cmax) como el área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo (AUC) 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 disminuye la velocidad de absorción de la droga en un 20% según lo evaluado por la Cm, pero no hubo efecto en el grado

de absorción según lo evaluado por el AUC.

Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina no difieren después de la administración de la droga por la noche o por la mañana. En consecuencia, 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 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 inhibidora de la rosuvastatina sobre la HMG-CA reductasa. En total, la rosuvastatina representa más del 90% de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa circulante.

Excreción: después de la administración oral, la rosuvastatina y sus metabolitos se excretan principalmente en las heces (90%). La vida media de eliminación (1/2) 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 importantes en la farmacocinética entre los caucásicos, hispanos y negros. Sin embargo, estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente dos veces en la exposición promedio (AUC) en sujetos asiáticos cuando se compara con un grupo de control caucásico.

Pacientes geriátricos: no hubo diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina entre las poblaciones geriátricas y no geriátricas (edad >=65 años).

Pacientes pediátricos: en un estudio farmacocinético, 18 pacientes (9 niños y 9 niñas) entre 10 y 17 años de edad con FH heterocigota recibieron dosis orales únicas y múltiples de rosuvastatina. Tanto la Cmax como el AUC fueron similares a los valores observados en los sujetos adultos a los que se les administró la misma dosis.

Insuficiencia renal: el deterioro renal leve a moderado (clearance de creatinina >= 30 ml/min/1,732) no tuvo influencia sobre la concentración plasmática de la rosuvastatina tras la administración de 20 mg de rosuvastatina v.o. durante 14 días. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina aumentaron a un grado clínicamente significativo (aproximadamente 3 veces) en pacientes con deterioro renal severo (CL cr <30 ml/min/1,732) en comparación con sujetos sanos (CL cr >80ml/min/1,732).

Hemodilísis: las concentraciones estables de rosuvastatina en pacientes con hemodilísis 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 Cmax y el AUC aumentaron en un 60% y 5%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal. En pacientes con enfermedad de Child Pugh B, la Cmax y el AUC aumentaron en un 100% y 21%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal.

Posología y Modo de administración: el paciente debe empezar una dieta estándar reductora del colesterol antes de recibir HIPOLIPOL y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento. HIPOLIPOL puede administrarse como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Hipercolesterolemia (familiar heterocigota o no familiar) y dislipidemia mixta (tipo Ila y Iib de Fredrickson): el rango de dosis de HIPOLIPOL es de 5 a 40 mg. La terapia con HIPOLIPOL debe individualizarse de acuerdo con el objetivo de la terapia y la respuesta. La dosis inicial habitual recomendada de HIPOLIPOL es de 10 mg una vez al día. El inicio de la terapia con 5 mg una vez al día puede considerarse para pacientes que requieren reducciones menos agresivas del C-LDL o quienes tienen factores que predisponen a la miopatía y para aquellas poblaciones tales como pacientes tomando ciclosporina, pacientes asiáticos y pacientes con insuficiencia renal severa.

Para pacientes con hipercolesterolemia marcada C-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 HIPOLIPOL, los niveles lipídicos deben analizarse dentro de las 2 a 4 semanas y la dosis debe ajustarse en conformidad.

La dosis de 40 mg de HIPOLIPOL debe reservarse para aquellos pacientes que no han alcanzado el C-LDL objetivo de 20 mg.

Al iniciar una terapia con estatinas o al cambiar la terapia con otra estatina por HIPOLIPOL, se debe utilizar primero la dosis inicial adecuada de HIPOLIPOL y sólo después se le debe titular de acuerdo con el objetivo terapéutico individual del paciente.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: la dosis inicial recomendada de HIPOLIPOL es de 20 mg una vez al día en pacientes con FH homocigótica. La dosis diaria máxima recomendada es de 40 mg. HIPOLIPOL debe usarse en estos pacientes como un adyuvante a otros tratamientos reductores de lípidos (por ejemplo, aféresis de LDL) o si tales tratamientos no se encuentran disponibles. La respuesta a la terapia debe ser

estimada a partir de niveles de aféresis de C-LDL.

Dosis en pacientes asiáticos: el inicio de la terapia debería realizarse con HIPOLIPOL 5 mg una vez al día. El potencial de mayores exposiciones sistémicas en relación a los caucásicos es relevante cuando se considera un escalamiento de la dosis donde la hipercolesterolemia no se controla de manera adecuada con dosis de 5, 10 o 20 mg una vez al día.

Dosis en pacientes que toman ciclosporinas: la terapia debe limitarse a HIPOLIPOL 5 mg una vez al día.

Terapia con un agente reductor de lípidos: el efecto de HIPOLIPOL en el C-LDL y -total puede aumentar cuando se usa en combinación con la resina de unión al ácido biliar. Si HIPOLIPOL se usa en combinación con gemfibrozil, la dosis de HIPOLIPOL se debe limitar a 10 mg una vez al día.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal: no es necesaria una modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Para pacientes con deterioro renal severo (CLcr <30ml/min/1,732) que no tienen hemodilísis, la dosis de HIPOLIPOL debe iniciarse con 5 mg una vez al día y no debe exceder los 10 mg una vez al día.

Contraindicaciones: HIPOLIPOL está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este producto. La rosuvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa o con elevaciones persistentes inexplicables de transaminasas séricas.

Embarazo y lactancia: la aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de drogas reductoras de lípidos durante el embarazo debe tener poco impacto en el resultado de una terapia a largo plazo de hipercolesterolemia primaria. El colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son componentes esenciales para el desarrollo fetal (incluyendo la síntesis de esteroides y de membranas celulares).

La rosuvastatina también reduce los TG y produce aumentos en el C-HDL. La reducción de colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, pueden causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada. Por lo tanto los inhibidores de la HMG-CoA reductasa están contraindicados durante el embarazo y en madres en período de lactancia. La rosuvastatina debe administrarse a mujeres en edad fértil sólo cuando dichas pacientes tienen una alta improbabilidad de concebir y han sido informadas sobre los peligros potenciales. Si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo este fármaco, se debe discontinuar la terapia de inmediato y se debe informar a la paciente sobre el peligro potencial para el feto.

Advertencias y Precauciones

Enzimas hepáticas: los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, al igual que otras terapias reductoras de lípidos se han relacionado con anomalías bioquímicas de la función hepática. La incidencia de las elevaciones persistentes (>3 veces el límite superior normal que se produce en 2 o más ocaciones consecutivas) en las transaminasas séricas en estudios de dosis fija fue 0,4; 0,0; 0,0; 0,0; 0,1% en pacientes que recibieron rosuvastatina 5, 10, 20 y 40 mg respectivamente. 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 en 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 estos ensayos.

Se recomienda que las pruebas de función hepática se realicen antes de y a las 12 semanas después del inicio de la terapia y ante cualquier aumento de la dosis, y periódicamente (por ejemplo, semestralmente) de allí en adelante.

Los cambios en las enzimas hepáticas por lo general se producen en los primeros 3 meses de tratamiento con rosuvastatina. Los pacientes que desarrollan mayores niveles de transaminasas deben ser controlados hasta que las anomalías desaparezcan o se hayan resuelto. Si un aumento en ALT o AST de >3 veces persiste, se recomienda la reducción de la dosis o la discontinuación de rosuvastatina.

La rosuvastatina se debe usar con precaución en pacientes que ingieren cantidades importantes de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes inexplicables de transaminasas son contraindicaciones para el uso de rosuvastatina.

Miopatía/rabdomiólisis: se han informado casos poco frecuentes de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda debido a mioglobinuria con rosuvastatina y con otras drogas de esta clase.

En pacientes tratados con rosuvastatina se ha informado mialgia no complicada. Las elevaciones de la creatinina (CK) (>10 veces el límite superior de lo normal) se produjeron en 0,2% a 0,4% de los pacientes tratados con rosuvastatina en dosis de hasta 40 mg en estudios clínicos. La miopatía relacionada con el tratamiento, definido como dolores musculares o debilidad muscular junto con aumentos en los valores de CK>10 veces el límite superior al normal, se informó en hasta el 0,1% de pacientes que tomaban dosis de hasta 40 mg de rosuvastatina en estudios clínicos.

En ensayos clínicos, la incidencia de miopatía y rabdomiólisis aumentó con las dosis de rosuvastatina superiores al rango de dosis recomendado (5 a 40 mg). En la experiencia poscomercialización se han reportado efectos sobre el músculo esquelético, por ejemplo mialgia no complicada, miopatía y con poca frecuencia, rabdomiólisis, en los pacientes tratados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la rosuvastatina. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa los reportes de rabdomiólisis con rosuvastatina son poco frecuentes, pero lo son más con la dosis máxima comercializada (40 mg). Los factores que pueden predisponer a los pacientes a la miopatía con inhibidores de HMG-CoA reductasa incluyen edad avanzada (>= 65 años), hipotiroidismo e insuficiencia renal.

mg/kg/día comparaciones del AUC). Se observaron displasia retinal y pérdida retinal en perros tratados durante 4 semanas por sonda oral con 80 mg/kg/día (exposiciones sistémicas de 100 veces la exposición humana con 40 mg/día en base al AUC) después del tratamiento de hasta un año, no revelaron hallazgos reinales. **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:** en un estudio de carcinogenicidad de 104 semanas de duración, realizado en ratas con niveles de dosis de 2,20, 60 u 80 mg/kg/día por sonda oral, la incidencia de pólipos estromales uterinos aumentó significativamente en hembras con 80 mg/kg/día a una exposición sistémica de 20 veces la exposición humana con 40 mg/día sobre la base del AUC.

No se observó una mayor incidencia de pólipos con dosis menores. En un estudio de carcinogenicidad de 107 semanas de duración, realizado en ratones a los que se les administró 10, 60, 200 mg/kg/día por sonda oral, se observó una mayor incidencia de adenoma/carcinoma hepatocelular con 200 mg/kg/día a exposiciones sistémicas de 20 veces la exposición humana con 40 mg/día en base a la AUC. No se observó una mayor incidencia de tumores hepatocelulares con dosis menores.

La rosuvastatina no fue mutagénica ni clastogénica con o sin activación metabólica en la prueba de Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, el ensayo de linfoma de ratón, y el ensayo de aberración cromosómica en células pulmonares de hamster chino.

La rosuvastatina fue negativa en el ensayo del micronúcleo del ratón in vivo. En estudios de fertilidad en ratas con dosis por sonda oral de 5, 15, 50 mg/kg/día, los machos fueron tratados durante 9 semanas antes y durante todo el apareamiento y las hembras fueron tratadas 2 semanas antes al apareamiento y durante el apareamiento hasta el día 7 de gestación.

No se observó ningún evento de la fertilidad con 50 mg/kg/día (exposiciones sistémicas de hasta 10 veces la exposición humana con 40 mg/día en base a las comparaciones de del AUC). En los testículos de perros tratados con rosuvastatina con 30 mg/kg/día durante un mes, se observaron células gigantes espermáticas. Las células gigantes espermáticas se observaron en monos después del tratamiento de 6 meses con 30 mg/kg/día además de la vacuolación del epitelio tubular seminífero.

Las exposiciones en el perro fueron de 20 veces y en el mono de 10 veces la exposición humana con 40 mg/día en base a las comparaciones del área de superficie corporal. Se ha observado hallazgos similares con otras drogas en esta clase.

Embarazo: Embarazo categoría X. (ver Contraindicaciones). La rosuvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La rosuvastatina está contraindicada en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. La insuficiencia renal aguda debido a mioglobinuria con rosuvastatina en mujeres embarazadas. La rosuvastatina cruza la placenta y se encuentra en el tejido fetal y líquido amniótico en un 3% y 20%, respectivamente. Se observó una mayor distribución del tejido fetal (25% de concentración plasmática a nivel materno) en conejas después de una dosis única por sonda oral de 1 mg/kg en el día 18 de gestación. Si esta droga se administra a una mujer con potencial reproductivo, se le debe informar a la paciente del peligro potencial para el feto.

En las ratas hembras, la dosis administrada de 5, 15,50 mg/kg/día de rosuvastatina por sonda oral antes del apareamiento y continuada hasta el día 7 posterior al coito produjeron un menor peso del cuerpo fetal (crías hembra) y una osificación tardía con la dosis alta (exposiciones sistémicas) de 10 veces la exposición humana 40 mg/día en base a las comparaciones del AUC).

En ratas preñadas, las dosis administradas por sonda oral de 2, 10 y 50 mg/kg/día desde el día 7 de gestación hasta el día 21 de lactancia (deseste), disminuyeron la supervivencia de crías ocurridas en grupos a los que se les administró 50 mg/kg/día, exposiciones sistémicas >= 12 veces la exposición humana con 40 mg/día en base a las comparaciones del área de superficie corporal.

En conejas preñadas a las que se les administró por sonda oral dosis de 0,3; 1,3 mg/kg/día desde el día 6 de gestación hasta el día 18 de lactancia (deseste), exposiciones equivalentes a la exposición humana con 40 mg/día en base a comparaciones del área de superficie corporal, se observó una menor viabilidad fetal y mortalidad a nivel materno.

La rosuvastatina no fue teratogénica en ratas con <= 25 mg/kg/día o en conejas con <= 3 (exposiciones sistémicas equivalente a la exposición humana con 40 mg/día en base al AUC o comparación del área de superficie corporal, respectivamente).

Mujeres en período de lactancia: se desconoce si la rosuvastatina se excreta en la leche humana. Los estudios en ratas lactantes han demostrado que la rosuvastatina se secreta en la leche materna a niveles 3 veces más altos que la obtenida en el plasma después de la administración por sonda oral. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana y debido a potencial de reacciones adversas serias en lactantes con rosuvastatina, se debe tomar la decisión si discontinuar la lactancia o la administración de rosuvastatina teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso pediátrico: la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos no se han establecido. La experiencia de tratamiento con rosuvastatina en una población pediátrica es limitada a 8 pacientes con FH homocigótica. Ninguno de estos pacientes fue menor de los 8 años de edad.

Uso geriátrico: de los 10.275 pacientes en estudios clínicos con rosuvastatina, 3.159 (31%) tenían 65 años y más; y 698 (6,8%) tenían 75 años y más. La frecuencia total de eventos adversos y tipos de eventos adversos fueron similares en pacientes mayores

Además se informaron los siguientes eventos adversos, sin considerar la evaluación de la causalidad, en >= 1% de 10.275 pacientes tratados con rosuvastatina en estudios clínicos.

Generales: dolor abdominal, lesión accidental, dolor torácico, infección, dolor, dolor pleválico y dolor de cuello.

Sistema cardiovascular: hipertensión, angina pectoris, vasodilatación y palpitación. **Sistema digestivo:** constipación, gastroenteritis, vómitos, flatulencias, absceso periodontal y gastritis.

Endócrino: diabetes mellitus. **Sistema hematológico y linfático:** anemia y equimosis.

Trastornos metabólicos y nutricionales: edema periférico. **Sistema músculo-esquelético:** artritis, artropatía, y fractura patológica.

Sistema nervioso: mareos; insomnio, hipertensión, parestesia, depresión, ansiedad, vértigo y neuralgia.

Sistema respiratorio: bronquitis, aumento de tos, disnea, neumonía y asma. **Piel y apéndice:** rash y prurito.

Anormalidades de laboratorio: en el programa de ensayo clínico de rosuvastatina se observaron proteína positiva con tira reactiva (dipstick) y hematuria microscópica entre los pacientes tratados con rosuvastatina, predominantemente en pacientes a los que se les administró una dosis superior (es decir 80 mg) al rango de dosis recomendado. Sin embargo, este hallazgo fue más frecuente en pacientes que tomaban rosuvastatina o estatinas comparables, si bien fue generalmente transitorio y no se asoció con el empeoramiento de la función renal.

Otros valores anormales de laboratorio informados fueron elevación de creatinofosfoquinasa, transaminasas, hiperglucemia, glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, bilirrubina y anomalías de la función tiroidea.

Otros eventos adversos informados con menor frecuencia al 1% en el programa de estudio clínico de rosuvastatina, sin considerar la evaluación de la causalidad, incluyeron artrítida, heptópatis, reacciones de hipersensibilidad (es decir edema facial, toxicopatía, urticaria), leucopénia, rash vesiculobulboso, urticaria y angioedema, insuficiencia renal aguda, miastenia, miositis, pancreatitis, reacción de fotosensibilidad, miopatía y rabdomiólisis.

Experiencia poscomercialización: además de los eventos informados anteriormente el igual que con otros fármacos de esta clase, el siguiente evento se ha informado durante la experiencia poscomercialización, el HIPOLIPOL sin considerar la evaluación de causalidad: casos muy poco frecuentes de ictericia. **Miopatía necrotizante inmunomediada** (frecuencia desconocida).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/aplicaciones/hvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Sobredosificación: no existe un tratamiento específico en el caso de sobredosis. En el caso de sobredosis, el paciente debe tratarse sintomáticamente y se deben instituir medidas de soporte si se requiere. La hemodilísis no aumenta de manera significativa el clearance de creatinina.

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

Hospital A. Podiatría: (011) 4654-6648/4658-7767.

Hospital de Posadas: (011) 4664-6648/4658-7767.

Hospital de Pehuayán: (011) 4664-6648/4658-7767.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: envases con 28 y 56 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: junio de 2016

Forma de conservación

- Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.
- Prote