

NONLIPID®

ROSUVASTATINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de NONLIPID® 10 mg contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica) 10 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico anhidro, crospovidona, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmelcelulosa, polietilenglicol 6000, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, c.s.

Cada comprimido recubierto de NONLIPID® 20 mg contiene:

Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica) 20 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico anhidro, crospovidona, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmelcelulosa, polietilenglicol 6000, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Código ATC: C10AA07.

INDICACIONES

Hiperlipidemia y dislipidemia mixta:

NONLIPID® está indicado como terapia adyuvante a la dieta para reducir el C-total, LDL-C, ApoB, no HDL-C y triglicéridos elevados y para incrementar el HDL-C en pacientes adultos con hiperlipidemias primaria o dislipidemia mixta. Los agentes hipolipemiantes deben utilizarse en combinación con una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol cuando la respuesta a la dieta y las intervenciones no farmacológicas ha sido inadecuada.

Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con Hipercolesterolémia Familiar Heterocigota (HeFH):

NONLIPID® está indicado como complemento de la dieta para reducir el Colesterol total, LDL-C y los niveles de ApoB en adolescentes de sexo masculino y femenino (que se encuentren por lo menos 1 año después de la menarca), de 10 -17 años de edad con hipercolesterolémia familiar heterocigota, si después de un ensayo adecuado con dieta, los siguientes resultados están presentes: LDL-C > 190 mg/dL o > 160 mg/dL y hay antecedentes familiares positivos de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura o dos o más factores de riesgo de ECV.

Hipertrigliceridemia:

NONLIPID® está indicado como terapia adyuvante a la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con hipergliceridemia.

Disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III):

NONLIPID® está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia tipo III).

Hipercolesterolémia familiar homocigótica:

NONLIPID® está indicado como terapia adyuvante a otros tratamientos para la reducción de los lípidos (ej.: aféresis de LDL) o solo si dichos tratamientos no están disponibles para reducir el LDL-C, Colesterol total y ApoB en pacientes adultos con hipercolesterolémia familiar homocigota.

Retraso de la progresión de la aterosclerosis:

NONLIPID® está indicado para el tratamiento adyuvante a la dieta para retrazar la progresión de la aterosclerosis en pacientes adultos como parte de una estrategia de tratamiento para reducir el Colesterol total y LDL-C a niveles objetivo.

Prevención primaria de eventos cardiovasculares:

En individuos sin evidencia clínica de enfermedad coronaria pero con riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular basado en la edad (≥ 50 años en hombres y ≥ 60 años en mujeres), PCR vs ≥ 2 mg/L, y la presencia de por lo menos un factor de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, HDL-C bajo, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, NONLIPID® está indicado para:

- reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, angina inestable y revascularización miocárdica.

LIMITACIONES DE USO:

No se estudió NONLIPID® en dislipidemias Tipo I y V de Fredrickson.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción:

La Rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutilar Co A en mevalonato, un precursor del colesterol. Tanto los estudios in vivo realizados en animales como in vitro, han demostrado que la Rosuvastatina presenta una alta selectividad hepática. En estudios in vivo e in vitro, la Rosuvastatina produce sus efectos sobre los lípidos 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.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción: en estudios de farmacología clínica llevados a cabo en el hombre, las concentraciones plasmáticas máximas de Rosuvastatina se logran aproximadamente después de 3 a 5 horas de administración oral. Tanto la concentración máxima (Cr máx) 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%.

Venta Bajo Receta

La administración de Rosuvastatina con los alimentos no afecta el AUC de la misma. Las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina no difieren después de la administración de Rosuvastatina por la noche o por la mañana.

Distribución: el volumen medio de distribución en estado de equilibrio de la Rosuvastatina es de alrededor de 134 litros. 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 es metabolizada; aproximadamente un 10%. 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 una sexta parte a la mitad de la actividad inhibitoria de la Rosuvastatina sobre la HMG-CoA reductasa.

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

Excreción: después de la administración oral, la Rosuvastatina y sus metabolitos se excretan principalmente por las heces (90%). La vida media de eliminación (t1/2) de la Rosuvastatina es de aproximadamente 19 horas.

Después de una dosis intravenosa, aproximadamente el 28% del clearance total fue a través de la vía renal, y el 72% a través de la vía hepática.

Poblaciones especiales

Raza: un análisis farmacocinético no reveló diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre los grupos caucásicos, hispanos y negro o afrocaribeñas. Sin embargo, estudios realizados en Estados Unidos demuestran un aumento de aproximadamente dos veces en la exposición promedio (AUC y Cr máx) en sujetos asiáticos cuando se compara con un grupo de control caucásicos.

Sexo: no se hallaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina entre hombres y mujeres.

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

Insuficiencia renal: el deterioro renal leve a moderado (Clcr ≥ 30 mL/min/1,73m2) no tuvo influencia sobre la concentración plasmática de Rosuvastatina. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina aumentaron a un grado clínicamente significativo (aproximadamente 3 veces) en pacientes con deterioro renal severo (Clcr < 30 mL/min/1,73m2) que no recibían hemodiálisis en comparación con sujetos sanos (Clcr > 80 mL/min/1,73m2).

Hemodiálisis: las concentraciones plasmáticas en estado estable de Rosuvastatina en pacientes con hemodiálisis crónica fueron aproximadamente 50% mayor 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 B, la Cr máx 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 Cr máx y el AUC aumentaron en un 100% y 21% respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal.

Interacciones medicamentosas

El clearance de Rosuvastatina no depende del metabolismo mediado por el citocromo P4503A4 en un grado clínicamente significativo.

La Rosuvastatina es un sustrato para ciertos transportadores de proteínas incluyendo el transportador poliproteína 1B1 de captación hepática (OATP1B1) y el transportador de eflujo de proteínas resistentes del cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de Rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras (ej: ciclosporina, ciertos inhibidores de la proteasa de VIH) puede resultar en concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina aumentadas y un riesgo aumentado de miopatía (ver Posología y Modo de administración). Se recomienda que los prescriptores consulten la información relevante al considerar la administración de estos productos junto con Rosuvastatina.

Tabla 1. Efecto de las Drogas coadministradas sobre la exposición sistémica de Rosuvastatina.

Fármaco administrado en forma concomitante y régimen de dosificación	Rosuvastatina	Cociente medio (Proporción con/sin fármacos administrados en forma concomitante) Sin efecto=1,0
Ciclosporina – dosis estable requerida (75mg – 200 mg / 2 días)	Dosis (mg) ¹ 10 mg, 1/día durante 10 días	Cambio en AUC 7,1 ² 11 ²
Combinación de atazanavir/ ritonavir de 300 mg / 100 mg, 1/ día durante 8 días	10 mg	3,1 ² 7 ²
Simeprevir 150 mg, 1 vez al día durante 7 días	10 mg, dosis única	2,8 ² (2,3 – 3,4) ³ (2,6 – 3,9) ³
Combinación de lopinavir / ritonavir de 400 mg/ 100 mg, 2/ día durante 17 días	20 mg, 1/ día durante 7 días	2,1 ² (1,7 – 2,6) ³ 5 ² (3,4 – 6,4) ³
Clopidogrel 300 mg de carga, seguido de 75 mg a las 24 hrs	20 mg	↑ 2 veces
Gemfibrozil 600 mg, 2 /día durante 7 días	80 mg	1,9 ² (1,6 – 2,2) ³ 2,2 ² (1,8 – 2,7) ³
Eltrombopag 75 mg, 1/día durante 5 días	10 mg	1,6 (1,4 – 1,7) ³ 2 (1,8 – 2,3) ³
Darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg, 2/día durante 7 días	10 mg, 1/día durante 7 días	1,5 (1,0 – 2,1) ³ 2,4 (1,6 – 3,6) ³

Combinación de tipranavir / ritonavir de 500mg/ 200 mg, 2/día durante 11 días	10 mg	1,4 (1,2-1,6) ³ 2,2 (1,8 – 2,7) ³
Dronedarone 400 mg 2/ día	10 mg	1,4
Itraconazol 200 mg, 1/día durante 5 días	10 mg ó 80 mg	1,4 (1,2-1,6) ³ 1,3 (1,1 – 1,4) ³ 1,2 (0,9 – 1,4) ³
Ezetimibe 10 mg 1/día durante 14 días	10 mg, 1/día durante 14 días	1,2 (0,9 – 1,6) ³ 1,2 (0,8-1,6) ³
Fosamprenavir / ritonavir 700 mg / 100 mg, 2/día durante 7 días	10 mg	1,1 1,5
Fenofibrato 67 mg, 3/día durante 7 días	10 mg	↔ 1,2 (1,1 – 1,3) ³
Rifampicina 450 mg, 1/día durante 7 días	20 mg	↔ 0,5 ² (0,4-0,5) ³ 0,8 (0,7-0,9) ³ 0,5 ² (0,4-0,6) ³
Antiácido combinado de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. Administrado simultáneamente cada 2 horas	40 mg 40 mg	0,5 ² (0,4-0,5) ³ 0,8 (0,7-0,9) ³ 0,5 ² (0,4-0,6) ³
Ketoconazol 200 mg, 2/día durante 7 días	80 mg	1,0 (0,8 – 1,2) ³ 1,0 (0,7 – 1,3) ³
Fluconazol 200 mg, 1/día durante 11 días	80 mg	1,1 (1,0-1,3) ³ 1,1 (0,9-1,4) ³
Eritromicina 500 mg, 4/día durante 7 días	80 mg	0,8 (0,7 – 0,9) ³ 0,7 (0,5 – 0,9) ³

Características farmacológicas e Indicaciones). Los ajustes se deben realizar a intervalos de 4 semanas o más.

Hipercolesterolémia familiar homocigota:

La dosis inicial recomendada de NONLIPID® es de 20 mg una vez al día. La respuesta a la terapia debe ser estimada a partir de niveles de pre-aféresis de C-LDL.

Dosis en pacientes asiáticos

En pacientes asiáticos, se debe considerar comenzar el tratamiento con NONLIPID® 5mg una vez al día debido al aumento de las concentraciones plasmáticas de Rosuvastatina. El aumento de la exposición sistémica se debe tomar en consideración en el tratamiento de pacientes asiáticos no controlados adecuadamente con dosis de hasta 20 mg/día (Ver Uso en poblaciones específicas y Características farmacológicas).

Empleo con ciclosporinas, lopinavir-ritonavir o atazanavir-ritonavir: en estos pacientes bajo tratamiento con ciclosporinas, la dosis deberá limitarse a 5 mg una vez al día.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopía: en estos pacientes la dosis de inicio recomendada es de 5 mg.

La dosis de 40 mg esta contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopía/rabdomiolisis. Dichos factores incluyen:

- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 60 ml / ml).

- Hipotiroidismo.

- Historial personal o familiar de alteraciones musculares HEREDITARIAS.

- Historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Uso con terapias concomitantes:

Pacientes que utilizan ciclosporina:

La dosis de NONLIPID® no debe exceder los 5 mg diarios (Ver Advertencias y precauciones, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, Características farmacológicas).

Pacientes que utilizan gemfibrozil:

Iniciar la terapia con NONLIPID® 5 mg una vez al día. La dosis de NONLIPID® no debe exceder los 10 mg una vez al día (Ver Advertencias y precauciones, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, Características farmacológicas).

Pacientes que utilizan atazanavir y ritonavir, lopinavir y ritonavir o simprevir:

Iniciar la terapia con NONLIPID® 5 mg una vez al día. La dosis de NONLIPID® no debe exceder los 10 mg una vez al día (Ver Advertencias y precauciones, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, Características farmacológicas).

Dosis en pacientes con insuficiencia renal severa:

Para pacientes con deterioro renal severo (Clcr<30mL/min/1,73m2) que no estén en hemodiálisis, la dosis de NONLIPID® debe iniciarse con 5 mg una vez al día y no debe exceder los 10 mg diarios (Ver Uso en Poblaciones específicas y Características farmacológicas).

CONTRAINDICACIONES

NONLIPID® está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este producto. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupción, prurito, urticaria y angioedema con Rosuvastatina (Ver Reacciones adversas).

- Pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de los niveles de transaminasa hepática (Ver Advertencias y Precauciones).

- Pacientes con Miopatías.

- Pacientes que reciben ciclosporinas concomitantes.
- Mujeres que están embarazadas o planifican quedar embarazadas. Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol. Rosuvastatina puede causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada. Además, no existe un beneficio evidente de la terapia durante el embarazo, y no se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. Si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo este fármaco, se debe discontinuar la terapia de inmediato y se debe informar sobre el peligro potencial para el feto y la falta de beneficio clínico conocida con el uso continuado durante el embarazo (Ver Uso en poblaciones específicas).

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

incluyendo Rosuvastatina, coadministrada con colchicina y se debe tener precaución cuando se prescribe NONLIPID® con colchicina (Ver Interacciones medicamentosas).

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

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

- En pocos casos, se ha reportado que las estatinas indujeron de novo o agravaron una miastenia gravis o miastenia ocular preexistentes. NONLIPID® debería interrumpirse en caso de agravamiento de los síntomas. Se ha reportado recurrencia cuando se volvió a administrar la misma estatina o estatina diferente.

- *Anormalidades en las enzimas hepáticas:* Se recomienda que las pruebas de enzimas hepáticas se realicen antes del inicio del tratamiento con NONLIPID®, y si aparecen signos o síntomas de daño hepático.

Se han informado aumentos en las transaminasas séricas (AST(SGOT) o ALT (SGPT) con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina. En la mayoría de los casos, las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron o mejoraron con la terapia continua o después de una breve interrupción en la terapia. Hubo dos casos de ictericia, en los que no se pudo determinar una relación con la terapia de NONLIPID®, los cuales se resolvieron después de la discontinuación de la terapia. No hubo casos de insuficiencia hepática o enfermedad hepática irreversible en los estudios clínicos.

En un análisis combinado de estudios controlados con placebo, los aumentos en las transaminasas séricas a > 3 veces el límite superior de los valores normales se produjo en el 1,1% de los pacientes que tomaron Rosuvastatina en comparación con el 0,5% de los pacientes tratados con placebo.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

- *Ciclosporina:* La ciclosporina aumentó siete veces la exposición (AUC) a la Rosuvastatina. Por lo tanto, en pacientes que toman ciclosporina, la terapia debe limitarse a NONLIPID® 5 mg una vez por día (Ver Posología y Modo de Administración, Advertencias y Precauciones y Características farmacológicas)

- *Lactosa:* Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

- *Pacientes Asiáticos:* Los estudios farmacocinéticas han demostrado un aumento aproximado de 2 veces en la exposición media a la Rosuvastatina en sujetos asiáticos en comparación con los controles caucásicos. La dosificación de NONLIPID® se debe ajustar en los pacientes asiáticos NONLIPID®.

En un análisis combinado de estudios controlados con placebo, los aumentos en las transaminasas

séricas a > 3 veces el límite superior de los valores normales se produjeron en el 1,1% de los pacientes que

tomaron Rosuvastatina en comparación con el 0,5% de los pacientes tratados con placebo.

Se reportaron casos raros de postcomercialización de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que

utilizan estatinas, incluyendo Rosuvastatina. Si ocurren daños hepáticos serios con síntomas clínicos y/o

hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con NONLIPID®, se debe interrumpir inmediatamente

la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa, no reanudar la terapia con Rosuvastatina.

NONLIPID® se debe usar con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol

y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática crónica (Ver Propiedades farmacodinámicas,

Poblaciones Especiales / Insuficiencia hepática). La enfermedad hepática activa, que puede incluir

elevaciones persistentes inexplicables de transaminasas, son contraindicaciones para el uso de Rosuva-

tatina (Ver contraindicaciones).

- *Inhibidores de la proteasa:* La administración concomitante de Rosuvastatina con ciertos inhibidores

de la proteasa poseen diferentes efectos sobre la exposición de Rosuvastatina. Símprever, que es un

inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC), o combinaciones de atazanavir/ritonavir o

lopinavir/ritonavir, que son inhibidores de la proteasa del VIH-1, aumenta la exposición a rosuvastatina

de Rosuvastatina de manera concomitante, se debe determinar el RIN antes de iniciar el tratamiento con

Rosuvastatina y con una frecuencia suficiente durante los primeros tiempos de la terapia, a fin de

asegurar que no se produzca una significativa alteración del RIN (Ver Interacción con otros medicamentos

y otras formas de interacción).

- *Proteinuria y Hematuria:* En un programa de estudios clínicos de Rosuvastatina, se observó proteinuria

positiva con tira reactiva y hematuria microscópica entre los pacientes tratados con Rosuvastatina.

Este hallazgo fue más frecuente en los pacientes que tomaban Rosuvastatina 40 mg comparado con aquellos que tomaron menores dosis de Rosuvastatina o con aquellos que tomaron otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, aunque por lo general estos eventos fueron transitorios y no se asociaron con el empeoramiento de la función renal. Si bien se desconoce la significancia clínica de este hallazgo, se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes tratados con terapia de Rosuvastatina con proteinuria

y/o hematuria persistente inexplicable durante la evaluación rutinaria de orina.

- *Efectos endocrinos:* Se han reportado aumentos de los niveles de HbA1c y de glucosa sérica en ayunas

con el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina. Basado en datos de

ensayos clínicos con Rosuvastatina, en algunos casos, estos aumentos pueden superar el umbral para el

diagnóstico de la diabetes mellitus (Ver Reacciones Adversas).

Si bien los estudios clínicos han demostrado que Rosuvastatina como droga única no reduce la

concentración plasmática basal de cortisol ni deteriora la reserva adrenal, se debe tener cuidado si se

administra Rosuvastatina con drogas que pueden disminuir las hormonas esteroideas endógenas tales

como ketoconazol, espiroconazol y cimetidina.

- *Miopatía necrotizante inmunomedida:* Se han reportado casos raros de miopatía necrotizante

inmunomedida durante o después del tratamiento con estatinas. La miopatía necrotizante inmunomedida

se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y elevación de CPK, que persiste a pesar

de la discontinuación del tratamiento con estatinas.

Uso en Poblaciones Específicas

- *Uso Pediátrico:* La seguridad y eficacia de Rosuvastatina en pacientes de 10 a 17 años de edad con

hipocolesterolemia familiar heterocigota fueron evaluados en un ensayo clínico controlado de 12

semanas de duración seguidas por 40 semanas de exposición abierta. Los pacientes tratados con 5 mg,

10 mg y 20 mg diarios de Rosuvastatina tuvieron un perfil de eventos adversos en general similar al de los

pacientes tratados con placebo. Aunque no todas las reacciones adversas identificadas en la población

adulta han sido observadas en ensayos clínicos con niños y pacientes adolescentes, se deben considerar

las mismas advertencias y precauciones que en los adultos. No hubo un efecto detectable de Rosuvastati-

na sobre el crecimiento, el peso, el IMC (índice de masa corporal), o la maduración sexual en pacientes

pediátricos (10 a 17 años de edad). A los adolescentes de sexo femenino se les debe aconsejar sobre los

métodos anticonceptivos apropiados mientras se encuentren en tratamiento con Rosuvastatina (Ver Uso

en Poblaciones específicas). La Rosuvastatina no ha sido estudiada en ensayos clínicos controlados

involucrando pacientes prepúberes o en pacientes menores de 10 años de edad. La dosis de Rosuvastati-

na superiores a los 20 mg no han sido estudiadas en la población pediátrica.

La experiencia en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigota se limita a ocho

pacientes (de 8 años de edad y más).

En un estudio de farmacocinética, 18 pacientes (9 niños y 9 niñas) de 10 a 17 años de edad con HF

heterocigota recibieron dosis orales únicas y múltiples de Rosuvastatina. Tanto Cmax como AUC de

Rosuvastatina fueron similares a los valores observados en sujetos adultos a los que se les administraron las mismas dosis.

- *Uso Geriátrico:* Los pacientes geriátricos tienen mayor riesgo de sufrir miopatías y NONLIPID® se debe prescribir con precaución a dichos pacientes (Ver Advertencias y precauciones Y Características farmacológicas).

- *Insuficiencia Renal:* La exposición a la Rosuvastatina no se ve influenciada por el deterioro renal de leve a moderado (Clcr ≥ 30mL/min/1,73m2); sin embargo, la exposición a la Rosuvastatina aumenta en grado clínicamente significativo en los pacientes con deterioro renal severo que no reciben hemodiálisis. La dosificación de NONLIPID® se debe ajustar en los pacientes con deterioro renal severo (Clcr < 30mL/min/1,73m2) que no requieren hemodiálisis (Ver Posología y Modo de administración, Advertencias y precauciones y Características farmacológicas).

- *Insuficiencia Hepática:* NONLIPID® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir aumentos persistentes y sin explicación de los niveles de las transaminasas hepáticas.

Se sabe que la enfermedad hepática crónica causada por alcohol aumenta la exposición a la Rosuvastatina; NONLIPID® debe ser administrado con precaución en estos pacientes (Ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Características farmacológicas)

- *Lactosa:* Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

- *Pacientes Asiáticos:* Los estudios farmacocinéticas han demostrado un aumento aproximado de 2 veces en la exposición media a la Rosuvastatina en sujetos asiáticos en comparación con los controles caucásicos. La dosificación de NONLIPID® se debe ajustar en los pacientes asiáticos NONLIPID®.

Las reacciones adversas observadas con Rosuvastatina son generalmente leves y transitorias. En estudios clínicos controlados, menos del 4% de los pacientes tratados con Rosuvastatina debieron discontinuar el tratamiento debido a reacciones adversas.

Basándose en los datos de estudios clínicos y a la experiencia postcomercialización, la siguiente tabla muestra el perfil de las reacciones adversas de Rosuvastatina. Las reacciones adversas listadas abajo son clasificadas de acuerdo a la frecuencia y a la clasificación por sistema de órgano.

Las frecuencias de reacciones adversas son ordenadas de acuerdo a la siguiente convención: Común (≥ 1/100 a < 1/10); No común (≥ 1/1000 a < 1/100); Raro (≥ 1/10.000 a < 1/1000); Muy raro (< 1/10.000); Desconocido (no se puede estimar de los datos disponibles).

prospectiva en mujeres expuestas a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muerte fetal no excedió el porcentaje esperado en la población general. Sin embargo, este estudio pudo excluir un riesgo entre tres y cuatro veces mayor de anomalías congénitas respecto de la incidencia general. En el 89% de estos casos, el tratamiento con la droga comenzó antes del embarazo y se suspendió durante el primer trimestre cuando se detectó el embarazo.

Rosuvastatina atraviesa la placenta en ratas y conejos. En ratas, la Rosuvastatina no fue teratogénico en exposiciones sistémicas equivalentes a una dosis terapéutica humana de 40 mg/día. En 10 -12 veces la dosis humana de 40 mg/día, se observó una supervivencia disminuida de las crías, disminución del peso corporal fetal entre crías hembras y un retraso en la osificación. En conejos, la viabilidad disminuyó y la mortalidad materna aumentó a dosis equivalentes a la dosis humana de 40 mg/día.

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

Usos en la Lactancia:

Se desconoce si la Rosuvastatina es excretada en la leche humana, pero una pequeña cantidad de otras drogas de esta clase pasa a la leche materna. En ratas, las concentraciones de Rosuvastatina en la leche materna son tres veces mayores que los niveles en plasma; sin embargo, los niveles de fármaco en la leche materna en animales no reflejan con precisión los niveles de la leche materna humana. Dado que otras drogas de esta clase pasan a la leche humana y que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas con Rosuvastatina son generalmente leves y transitorias. En estudios clínicos controlados, menos del 4% de los pacientes tratados con Rosuvastatina debieron discontinuar el tratamiento debido a reacciones adversas.

Basándose en los datos de estudios clínicos y a la experiencia postcomercialización, la siguiente tabla muestra el perfil de las reacciones adversas de Rosuvastatina. Las reacciones adversas listadas abajo son clasificadas de acuerdo a la frecuencia y a la clasificación por sistema de órgano.

Las frecuencias de reacciones adversas son ordenadas de acuerdo a la siguiente convención:

Común (≥ 1/100 a < 1/10); No común (≥ 1/1000 a < 1/100); Raro (≥ 1/10.000 a < 1/1000); Muy raro (< 1/10.000); Desconocido (no se puede estimar de los datos disponibles).

Clasificación por sistema de órganos	Común	No Común	Raro	Muy Raro	Desconocido
Desórdenes del Sistema sanguíneo y linfático			Trombocitopenia		
Desórdenes del Sistema inmune			Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema		
Desórdenes endocrinos	Diabetes mellitus ¹				
Desórdenes Psiquiátricos				Depresión	
Desórdenes del Sistema nervioso	Dolor de cabeza Mareo			Polineuropatía Pérdida de memoria	Neuropatía periférica Disturbios del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas) Miastenia gravis
Desórdenes oculares					Miastenia ocular
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales					Tos Disnea
Desórdenes gastrointestinales	Constipación Nausea Dolor abdominal		Pancreatitis		Diarrea
Desórdenes hepatobiliares			Aumento de las transaminasas hepáticas	Ictericia Hepatitis	
Desórdenes cutáneos y tejidos subcutáneos		Pruritus Rash Urticaria		Síndrome Stevens-Johnson Reacciones a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	

Desórdenes músculo-esqueléticos y tejidos conectivo	Mialgia		Miopatía (incluyendo miositis) Rabdomiolisis	Artralgia	Desórdenes del tendón, a veces complicado con ruptura. Idiopatía necrotizante inmunomedida
Desórdenes renales y urinarios				Hematuria	
Desórdenes del sistema reproductivo y senos				Ginecomastia	
Desórdenes generales y en el sitio de administración	Astenia				Edema

¹ La frecuencia depende de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucosa en sangre en ayunas ≥ 5.6 mmol/L, BMI>30 kg/m², aumento de triglicéridos, antecedentes de hipertensión).

Como sucede con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas tiende a depender de la dosis.

Efectos renales: Se observó en pacientes tratados con Rosuvastatina, proteinuria, detectada mediante tiras reactivas y principalmente de origen tubular. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece espontáneamente en la terapia continuada. La revisión de los datos de los estudios clínicos y la experiencia postcomercialización no identificó una causa asociada entre la proteinuria y una afección renal aguda o progresiva.

Se observó hematuria en pacientes tratados con Rosuvastatina, los datos de estudios clínicos mostraron que la ocurrencia es baja.

Efectos musculosqueléticos: Los efectos musculosqueléticos por ej.: mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y raramente rabdomiolisis con y sin falla renal aguda fueron reportado en pacientes tratados con Rosuvastatina, en todas las dosis y en particular con dosis de 20 mg.

La relación dosis – aumento de CK se observó en pacientes que se le administraba Rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (> 5xULN), el tratamiento se debería discontinuar.

Efectos hepáticos: Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la relación dosis-aumento de transaminasas fue observada en un número escaso de pacientes, que tomaron Rosuvastatina; la mayoría de los casos son leves, asintomáticos y transitorios.

Los siguientes efectos adversos fueron observados con algunas estatinas:

-