

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante con anticoagulantes cumarínicos: Deben tomarse precauciones en la coadministración con Rosuvastatina, porque la Rosuvastatina potencia el efecto anticoagulante de tipo cumarínico, prolongando el tiempo de protrombina/relación normalizada internacional (RIN).

En los pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y Rosuvastatina concomitantemente, RIN debe ser determinado antes de comenzar la terapia con Rosuvastatina y con una frecuencia suficiente durante la terapia temprana, para asegurar que no ocurren alteraciones significantes de RIN.

Gemfibrozilo: Gemfibrozilo aumenta significativamente la concentración de Rosuvastatina. Debido a un aumento del riesgo observado de miopatía/rabdomiólisis, la terapia combinada con Rosuvastatina y gemfibrozilo debe evitarse. Si se utiliza de forma concomitante, la dosis de rosuvastatina no debe exceder los 10 mg una vez al día.

Ciclosporina: Ciclosporina aumenta la concentración de Rosuvastatina. Por lo tanto, en pacientes que toman ciclosporina la dosis de Rosuvastatina no debe exceder de 5 mg una vez al día.

Medicamentos antivirales: La coadministración de Rosuvastatina con ciertos antivirales tiene distintos efectos sobre la exposición de Rosuvastatina y puede incrementar el riesgo de miopía.

La combinación de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, los cuales son antivirales contra la hepatitis C (anti-VHC), incrementan la exposición de rosuvastatina. De forma similar, la combinación ledipasvir/sofosbuvir puede incrementar la exposición a rosuvastatina significativamente. Para estas combinaciones de drogas anti hepatitis C, no se recomienda el uso concomitante de rosuvastatina. Simeprevir y combinaciones de dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, elbasvir /grazoprevir, sofosbuvir/velpatasvir y glecaprevir/pibrentasvir que son drogas anti hepatitis C, incrementan la exposición de rosuvastatina. Combinaciones de atazanavir/ritonavir y lopinavir/ritonavir, que son drogas anti VIH-1, incrementan la exposición de rosuvastatina. Para estas drogas antivirales, la dosis de Rosuvastatina no debe exceder los 10 mg diarios. La combinación de fosamprenavir/ritonavir o tipranavir/ritonavir, que son drogas anti VIH-1, no produce cambios o produce pequeños cambios en la exposición a Rosuvastatina. No se requiere ajuste de dosis para el uso concomitante de estas combinaciones.

Darolutamida: Darolutamida incrementa la exposición de rosuvastatina por encima de 5 veces. Por lo tanto, en pacientes tratados con darolutamida, la dosis de rosuvastatina no debe exceder los 5 mg una vez al día.

Regorafenib: Regorafenib incrementa la exposición a Rosuvastatina y puede incrementar el riesgo de miopatía. Si se utilizan de formar concomitante, la dosis de Rosuvastatina no debe exceder los 10 mg una vez al día.

Anticoagulantes cumarínicos: Rosuvastatina aumenta significativamente el RIN en pacientes que utilizan anticoagulantes cumarínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra anticoagulantes cumarínicos junto con Rosuvastatina, el RIN debe ser determinado antes de comenzar el tratamiento con Rosuvastatina y con suficiente frecuencia durante el tratamiento temprano para asegurar que no se produzca alteración significativa del RIN.

Niacina: Puede aumentar el riesgo de que ocurran efectos en musculo esquelético cuando Rosuvastatina es utilizado en combinación con modificadores de dosis de lípidos como Niacina (≥ 1 g/día). Se debe tener precaución cuando se prescribe con Rosuvastatina.

Fenofibrato: Cuando Rosuvastatina fue coadministrado con fenofibrato, no se observó aumento en la concentración de Rosuvastatina o fenofibrato con significancia clínica. Como es sabido el riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de HMG-CoA reductasa aumenta con el uso concomitante de fenofibrato, se debe tener precaución cuando se prescribe fenofibrato con Rosuvastatina.

Colchicina: Han sido reportados casos de miopatía, incluso rabdomiólisis, con inhibidores de HMG-CoA reductasa, que incluyen Rosuvastatina, coadministrada con colchicina, y se debe tener precaución cuando se prescribe Rosuvastatina con colchicina.

Interacción entre Ticagrelor y Rosuvastatina: Ticagrelor: Ticagrelor puede ocasionar insuficiencia renal y puede afectar la excreción renal de Rosuvastatina, incrementando el riesgo de acumulación de Rosuvastatina. En algunos casos, la administración concomitante de Ticagrelor y Rosuvastatina llevó a una disminución de la función renal, rabdomiólisis e incremento del valor de CPK (creatin fosfoquinasa). Se recomienda control con prueba de función renal y CPK mientras se utilicen Ticagrelor y Rosuvastatina en forma concomitante.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

En la semana 104 de un estudio de carcinogenicidad a dosis de 2, 20, 60 o 80 mg/kg /día por sonda oral, la incidencia de pólipos de estroma uterino fue significativamente mayor en hembras con concentración sistémica de 80 mg/kg/día, 20 veces la concentración humana de 40 mg/día basada en la AUC. A bajas dosis no fue observado aumento en la incidencia de pólipos.

En la semana 107 del estudio de carcinogenicidad los ratones que recibieron 10, 60, 200 mg/kg/día por sonda oral, el aumento en la incidencia de adenoma/carcinoma hepatocelular fue observado a los 200 mg/kg/día de exposición sistémica, 20 veces la concentración humana de 40 mg/día basada en el AUC. Un aumento de la incidencia de tumores hepatocelular no fue observada en menores dosis. Rosuvastatina no fue mutagénica ni clastogénica con o sin activación metabólica en el test de Ames con *Salmonella Typhimurium* y *Escherichia Coli*, el ensayo de linfoma en ratón, y el ensayo de aberración cromosómica en células de pulmón en hámster de la china. La prueba de micronúcleos de ratón *in vivo* fue negativa para Rosuvastatina.

En estudios de fertilidad en ratas con sonda oral en dosis de 5, 15, 50 mg/kg/día, los machos fueron tratados durante 9 semanas antes y durante el apareamiento; las hembras fueron tratadas 2 semanas antes y durante el apareamiento hasta el día de gestación 7. No se observaron efectos de fertilidad a 50 mg/kg/día (a exposición sistémica de más de 10 veces la exposición humana de 40 mg/día basado en el AUC). En testículos de perros tratados con Rosuvastatina de 30 mg/kg/día por un mes, se observaron células espermáticas gigantes. Las células espermáticas gigantes fueron observadas en monos después de 6 meses de tratamiento a 30 mg/kg/día con vacuolización del epitelio de los túbulos seminíferos. La concentración en el perro fue de 20 veces y en el mono de 10 veces mayor que la concentración humana de 40 mg/día basada en el área superficial corporal. Resultados similares han sido observados con otros fármacos de esta clase.

Toxicología y farmacología animal

Toxicidad en el sistema nervioso central: En perros tratados con algunos de otros miembros de esta clase de drogas, han sido observadas lesiones vasculares en el sistema nervioso central, caracterizado por hemorragias perivasculares, edema e infiltración de células mononucleares en espacios perivasculares. Una droga química similar de esta clase produce degeneración del nervio óptico dosis-dependiente (degeneración Walleriana o fibras retinogenucladas) en perros, a una dosis que produce niveles de la droga en plasma de 30 veces más altas que el nivel promedio del fármaco en humanos que tomaron la dosis más alta recomendada. En perras hembras sacrificadas al día 24 con dosis de 90 mg/kg/día por sonda oral (concentración sistémica de 100 veces la concentración humana de 40 mg/día basado en el AUC) se observó edema, hemorragia, y necrosis parcial en el intersticio del plexo coroides. En perros tratados por 52 semanas a 6 mg/kg/día por sonda oral (concentración sistémica de 20 veces la concentración humana a 40 mg/día basada en AUC) fue observada opacidad corneal. Se observaron cataratas en perros trata-

dos 12 semanas por sonda oral a 30mg/kg/día (concentración sistémica de 60 veces la exposición humana a 40 mg/día basada en AUC). En perros tratados por 4 semanas a través de sonda oral a 90 mg/kg/día (concentración sistémica de 100 veces la concentración humana a 40 mg/día basada en AUC) fueron observados casos de displasia retinal y pérdida retinal. Durante el tratamiento de hasta un año dosis ≤ 30 mg/kg/día (concentración sistémica ≤ 60 veces la concentración humana de 40 mg/día basada en AUC) no revelaron resultados en la retina.

Estudio de toxicidad juvenil: En estudios realizados con animales jóvenes, se ha dosificado a ratas por sonda oral con 10 o 50 mg/kg/día desde el destete hasta las 9 semanas previas al apareamiento, durante el apareamiento y hasta el día previo a la necropsia de las ratas macho o hasta el día 7 de gestación de las ratas femeninas. No se detectaron efectos en el desarrollo sexual, testicular y apariencia epididimaria o la fertilidad a cada nivel de dosificación (2 veces a 24 veces por encima de la exposición humana (AUC) de la dosis pediátrica de 20 mg/día).

Poblaciones especiales

Embarazo

Resumen de riesgo

Rosuvastatina está contraindicada en mujeres embarazadas o con posibilidad de estarlo, ya que la seguridad en mujeres embarazadas no ha sido establecida y no hay beneficio aparente de la terapia con rosuvastatina durante el embarazo. Dado que los inhibidores de la reductasa HMG-CoA disminuyen la síntesis de colesterol y posibilitan la síntesis de otras sustancias activas biológicas derivadas del colesterol, la rosuvastatina puede causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo. El tratamiento con rosuvastatina debe ser discontinuado inmediatamente ante un embarazo.

Existen datos limitados e insuficientes sobre el uso de rosuvastatina para determinar la asociación riesgos/droga para malformaciones congénitas principales o aborto espontáneo.

En estudios de reproducción animal, no se desarrollaron efectos adversos con la administración oral de rosuvastatina durante la organogénesis, a una exposición equivalente a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 40 mg/día en ratas o conejos (basado en el AUC y el área de superficie corporal, respectivamente). En ratas y conejos, la disminución de la supervivencia fetal ocurrió a una equivalencia de 12 veces la dosis DMRH de 40 mg/día.

Datos

- Datos en Humanos

Los datos publicados sobre rosuvastatina no han mostrado un incremento en el riesgo de malformaciones principales o abortos espontáneos. Han sido informados casos raros de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina de otras estatinas. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos prospectivos en mujeres expuestas a simvastatina o lovastatina, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos, y muerte fetal no excedió el rango esperado en la población general. Sin embargo, este estudio sólo fue capaz de excluir 3 a 4 aumentos del riesgo de anomalías congénitas sobre la incidencia de base. En el 89% de los casos, el tratamiento farmacológico empezó antes del embarazo y cuando el embarazo fue identificado se interrumpió el tratamiento durante el primer trimestre.

- Datos en animales

Rosuvastatina atraviesa la placenta en ratas y conejos, y se halló en el tejido fetal y el líquido amniótico un 3% y 20%, respectivamente, de la concentración del plasma materno tras una dosis oral por sonda de 25 mg/Kg en el día 16 de gestación en ratas. Una mayor distribución del tejido fetal (25% la concentración del plasma materno) fue observada en conejos tras una dosis oral simple por sonda de 1 mg/kg en el día 18 de gestación. En ratas, Rosuvastatina no fue teratogénica a la concentración sistémica equivalente a la dosis terapéutica humana de 40 mg/día. A 10-12 veces la dosis humana de 40 mg/día, hubo una disminución de la supervivencia de las crías, disminución del peso corporal fetal entre las crías hembras, y retraso en la osificación. En conejos, decreció la viabilidad de las crías y aumentó la mortalidad materna a dosis equivalentes a la dosis humana de 40 mg/día.

Lactancia

La rosuvastatina está contraindicada durante el período de lactancia. Existen datos limitados sobre la presencia de rosuvastatina en la leche humana. No hay disponible información sobre los efectos en infantes amamantados o los efectos de la droga en la producción de la leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en el infante amamantado, se debe advertir a las pacientes de no amamantar durante el tratamiento con rosuvastatina.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

La rosuvastatina puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas.

Advertia a las mujeres con potencial reproductivo para que utilicen un método de anticoncepción efectivo durante el embarazo.

Empleo en pediatría

En niños y adolescentes de 8 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota, la seguridad y eficacia de rosuvastatina junto con una dieta para reducir el colesterol total, colesterol LDL, y los niveles de ApoB, fue establecida en un ensayo clínico y en un ensayo abierto no controlado, luego de una prueba de dieta adecuada, en niños y adolescentes de 8 a 17 años con colesterol LDL-C por encima de los 190 mg/dl o cuando excedió los 160 mg/dl y que presentaban un historial positivo familiar de ECV prematura o dos o más factores de riesgo para ECV. La eficacia a largo plazo de la terapia con rosuvastatina iniciada en niños para reducir la mortalidad y morbilidad en la edad adulta no se ha establecido.

La seguridad y efectividad de Rosuvastatina en pacientes de 10 a 17 años con hipercolesterolemia heterocigota familiar fueron evaluadas en un ensayo clínico controlado de 12 semanas de duración seguido de 40 semanas de exposición abierta. Los pacientes tratados con 5 mg, 10 mg y 20 mg diarios de Rosuvastatina tuvieron un perfil de reacciones adversas en general similares a la de los pacientes que tomaron placebo. A pesar de que no todas las reacciones adversas identificadas en la población adulta han sido observadas en ensayos clínicos de pacientes niños y adolescentes, las mismas advertencias y precauciones para adultos deben ser consideradas para los niños y adolescentes.

No se detectó efecto de Rosuvastatina sobre el crecimiento, peso, IMC (índice de masa corporal), o maduración sexual en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad).

Mujeres adolescentes deben ser aconsejadas sobre métodos anticonceptivos apropiados mientras esté en tratamiento con Rosuvastatina. Rosuvastatina no ha sido estudiada en ensayos clínicos controlados con participación de pacientes pre-púberes o pacientes menores de 10 años. No se han estudiando dosis mayores a 20 mg en la población pediátrica.

Sin embargo, la seguridad y efectividad de rosuvastatina fue evaluada en un ensayo abierto no controlado que incluyó niños y adolescentes de 8 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota, a pesar de las limitaciones del diseño del estudio no controlado.

Los niños y adolescentes de 7 a 15 años de edad con hipercolesterolemia homocigota familiar fueron estudiados en un ensayo randomizado de 6 semanas, controlado con placebo, cruzado con rosuvastatina 20 mg una vez al día por 12 semanas de tratamiento abierto.

En general, el perfil de seguridad en este ensayo fue consistente con el establecido previamente en el perfil de seguridad de personas adultas.

La seguridad y eficacia de rosuvastatina para disminuir el colesterol LDL en líneas generales fue consistente con los resultados observados en pacientes adultos.

Sin embargo, no todas las reacciones adversas identificadas en la población adulta han sido observadas en los ensayos clínicos realizados con niños y adolescentes, las mismas advertencias y precauciones para los adultos deben ser considerados para niños y adolescentes.

Las adolescentes deben ser aconsejadas sobre métodos anticonceptivos apropiados mientras se encuentran en terapia con rosuvastatina.

ciones de la creatina fosfoquinasa sérica (CK) >10 x ULN con mayor frecuencia en Rosuvastatina en comparación con los niños tratados con placebo.

Experiencia posmarketing

Los siguientes efectos adversos han sido identificados luego de la aprobación de Rosuvastatina:

Artralgia, falla hepática fatal y no fatal, falla hepática, hepatitis, ictericia, trombocitopenia, depresión, desórdenes de sueño (insomnio y pesadillas), neuropatía periférica, enfermedad pulmonar intersticial y ginecomastia. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal por exposición a la droga.

Se han reportado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada asociados con el uso de estatinas de frecuencia desconocida.

Se han reportado casos raros posmarketing de deterioro cognitivo asociados con el uso de estatinas (por ejemplo: pérdida de la memoria, olvido, amnesia, deterioro de la memoria, confusión). Estos problemas cognitivos han sido reportados por todas las estatinas. Los reportes generalmente no son serios, y son reversibles luego de la suspensión del tratamiento, con tiempos variables para el inicio de los síntomas (1 día a años) y la resolución de los síntomas (mediana de 3 semanas).

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un tratamiento específico en el caso de sobredosificación, el paciente debe tratarse sintomáticamente y se deben instituir medidas de soporte según sea necesario. La hemodilísis no aumenta significativamente el lavado de Rosuvastatina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

PRESENTACIONES

Bilip® 10: Envases conteniendo 14, 28, 30, 56, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivo. Bilip® 20: Envases conteniendo 14, 28, 30, 56, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivo. Bilip® 40: Envases conteniendo 14, 30, 56, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivo.

ADVERTENCIA DE USO

Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo saquélos del blíster al momento de usarlo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C, en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación Certificado N° 52.935

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires
Director Técnico: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 22/02/2023