**LIPOSTABIL PLUS®**

**ROSUVASTATINA + ACIDO FENOFIBRICO**

LIPOSTABIL PLUS® 10

Fórmula:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Rosuvastatina ………………................................ 10 mg

(equiv. a Rosuvastatina Cálcica 10,40 mg)

Ácido Fenofíbrico……………...…………………. 135 mg

Excipientes……………………......…………….…. c.s.p.

LIPOSTABIL PLUS® 20

Fórmula:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Rosuvastatina ………………................................ 20 mg

(equiv. a Rosuvastatina Cálcica 20,80 mg)

Ácido Fenofíbrico……………………………...…. 135 mg

Excipientes……………………..……………….…. c.s.p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS FARMACOCINÉTICOS:

El ácido fenofíbrico es una molécula que activa los receptores PPAR ALFA (actívate peroxisome proliferato- activated receptor alpha), un factor de transcripción nuclear, modificando el metabolismo de los lípidos. Los receptores PPAR alfa juegan un importante rol en la regulación del metabolismo de los lípidos y especialmente los ácidos grasos. Por el agonismo PPAR alfa esta molécula incrementa la expresión de la LPL y la L-CAT. Los efectos lípidos de esta activación incluyen lipolisís con incremento en la depuración plasmática de triglicéridos y disminución de la síntesis; incremento en la producción de la apoliproteina AL y ApoAll. Los PPAR alfa se expresan en varios tejidos como el hígado, el corazón, el músculo esquelético, el riñón, y las células endoteliales vasculares.

El ácido fenofíbrico es el primer miembro de la clase de los derivados del ácido fíbrico (Fibratos) aprobado para usarse en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). Este es el profármaco del fenofibrato y por lo tanto no requiere del metabolismo de primer paso.

La activación PPAR alfa también modula la hematosis y la respuesta inflamatoria. La administración de fenofibrato a pacientes con dislipidemia, síndrome metabolico, o diabetes tipo 2, resulta en una disminución en los niveles de factores de riesgo como el fenofibrato, el inhibidor del activador del plasminógeno tisular- 1, y la proteína C reactiva.

La rosuvastatina es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina), es muy importante en el manejo actual de las dislipidemias y que ha confirmado en múltiples estudios clínicos su eficacia.

Aunque las estatinas son tal vez el grupo terapéutico disponible, más ampliamente prescripto en el mundo para el manejo de las dislipidemias, su seguridad a dosis altas o por interacciones farmacológicas ha sido cuestionada.

Farmacocinética:

La biodisponibilidad absoluta de ácido fenofíbrico es aproximadamente a un 81%. El estado estable el ácido fenofíbrico a las dosis de 135 mg/día, se consigue en promedio a los 8 días. La concentración plasmática máxima (Cmax) es de 12,13µgh/mL. El T max es de 6.9h. El área bajo la curva es de 182,6µgh/mL. El promedio de vida media es de 23,44 hs. La depuración bajo la curva es de 0,79 L/h.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Indicado en el tratamiento de pacientes adultos con dislipidemia. La dislipidemia mixta es reconocido factor de riesgo para enfermedad coronaria. Se caracteriza por una elevación de las lipoproteínas de baja densidad, con LDL pequeñas y densas, HDL disminuido, y niveles elevados de triglicéridos TG. Esto es conocido como la triada lipídica. Adicionalmente el tratamiento de este tipo de dislipidemias es de gran importancia de la incidencia de enfermedad coronaria, particularmente en pacientes con otras enfermedades asociadas como la diabetes y síndrome cardiometabólico. En tres estudios randomizados, doble ciego, multicéntricos, en pacientes adultos con dislipidemias mixtas, la administración de ácido fenofíbrico 135 mg una vez al día, más dosis bajas o moderadas de estatina (atorvastatina 20 o 40 mg, rosuvastatina 10 o 20 mg, o simvastatina 20 o 40 mg), por 12 semanas, mejoraron los niveles de HDL-Col, triglicéridos (TG) y lipoproteínas de baja densidad LDL-Col de una manera mucho más importante que la monoterapia con estatinas o ácido fenofíbrico.

En un estudio multicéntrico abierto de 52 semanas, los niveles de HDL-C, TG y LDL-C mejoraron y se mantuvieron durante la terapia combinada una vez al día con ácido fenofíbrico 135 mg, más dosis moderadas de estatinas (atorvastatina 40mg, rosuvastatina 20 mg, o simvastatina 40 mg).

Dosis de una vez al día de ácido fenofíbrico 135 mg más una estatina, fueron generalmente tan bien toleradas como la monoterapia con solo ácido fenofíbrico en pacientes con dislipidemia mixta. La incidencia de reacciones adversas fue similar en los grupos de terapia combinada y monoterapia.

POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

Lipostabil Plus® 10: podrá tomarse una vez al día con o sin alimentos.

Lipostabil Plus® 20: podrá tomarse una vez al día con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

El ácido fenofíbrico está contraindicado en pacientes con daño renal severo, incluyendo diálisis. También está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa cirrosis biliar primaria y anormalidades inexplicables y persistentes de la función hepática. Enfermedad preexistente de vesícula. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al ácido fenofíbrico, al fenofibrato de colina, o al fenofibrato.

En pacientes que reciben ácido fenofíbrico se aconseja un monitoreo regular de la función hepática (incluyendo niveles plasmático de ALT).

Se sugiere monitoreo de la función renal en pacientes con disfunción renal que reciben ácido fenofíbrico.

Los pacientes de edad, especialmente los diabéticos, con disfunción renal o hipotiroidismo, se deben instruir para que reporten síntomas de miositis (dolor inexplicable, hipersensibilidad o calambres musculares). Se deberán supervisar con niveles de CPK.

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la rosuvastatina. Pacientes con enfermedad hepática activa; insuficiencia renal grave, pacientes con miopatía, pacientes con tratamiento con ciclosporina, embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

Advertencias sobre excipientes

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

La terapia combinada una vez al día con ácido fenofíbrico 135 mg más una estatina ha sido generalmente tan bien tolerada como la monoterapia con ácido fíbrico y/o rosuvastatina. La incidencia de eventos adversos ha sido generalmente similar en estos grupos. Los registros más frecuentes de eventos adversos son: cefalea, dolor de espalda, infecciones del tracto urinario superior, náuseas, násofaringitis, diarrea, y mialgia. La incidencia de eventos adversos relacionados al tratamiento con ácido fenofíbrico mas dosis bajas de rosuvastatina está entre un 22,7-23,8% y con monoterapia con dosis iguales de estatina fue de 16,0-24,1 %. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los eventos adversos de tipo muscular ha sido similar entre el grupo de la asociación y el grupo monoterapia, siendo la incidencia de mialgia típicamente similar entre grupo ácido fíbrico más estatina (1,8-4,5%) y la monoterapia con ácido fíbrico (2,7-5,0%). No se reportaron casos de rabdomiólisis.

La incidencia de incremento en los niveles de creatin fosfokinasa (CPK) superiores a 5 o 10 veces del nivel limite fue generalmente bajo en el grupo de asociación (0,0-1,9%), y en el de monoterapia con ácido fenofíbrico (0,0%), y estatinas (0,0-2,3%).

Con rosuvastatina, como con la mayoría de las estatinas, se pueden presentar mialgias, astenia, debilidad muscular, calambres. Esta sintomatología muscular es más frecuente con dosis superior a 20 mg día. Si los niveles de CPK están por encima de 5 veces los niveles normales, se debe suspender el tratamiento.

Se ha observado menos frecuente efectos renales que se acompañan de proteinuria y hematuria. Este efecto desaparece al suspender el tratamiento.

Otros eventos adversos reportados con: cefalea, mareos, estreñimiento, náuseas y dolor abdominal, pancreatitis, ictericia, hepatitis; artralgia, polineuropatía, edema angioneurótico.

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 de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@quimfa.com.py

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

A concentraciones terapéuticas el ácido fenofíbrico no inhibe el citocromo P-450, (CYP) 3A4, CYP2D6, CYP2E1, o, CYP1A2, es un débil inhibidor del CYP2C8, CYP2C19, y CYP2A6, y es un inhibidor leve a moderado del CYP2C9 in vitro.

La coadministración del ácido fenofíbrico a dosis de 135 mg y rosuvastatina 40 mg una vez al día por 10 días en voluntarios sanos no resultó en interacciones farmacocinéticas importantes.

Estudios han demostrado que no requieren ajustes de la dosis cuando el ácido fenofíbrico es coadministrado con estatinas y específicamente con rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, simvastatina, ezetimibe, glimepiride, metfopiride, o rosiglitazona.

No se requiere ajuste de la dosis del ácido fenofíbrico cuando es coadministrado con omeprazol.

El ácido fenofíbrico puede potenciar los efectos anticoagulantes de los cumarínicos orales, y prolongar el tiempo de protombina, el INR. Por razones anteriores es deseable monitorear frecuentemente estos valores.

Las resinas secuestrantes biliares pueden unirse a los fármacos administrados y asi alertar la absorción. El ácido fenofíbrico debe tomarse al menos 1 hora antes y/o 4 a 6 horas después.

Como el ácido fenofíbrico es primariamente excretado en la orina, el uso concomitante con inmunosupresores por ejemplo la ciclosporina o fármacos potencialmente nefrotóxicos debe considerarse con precaución o al menos considerar disminuir la dosis a emplear.

La rosuvastatina puede interactuar con ciclosporina, warfarina pues puede incrementar el INR. La administración de la rosuvastatina con gemfibrocilo puede incrementar al doble los niveles de la estatina.

La administración concomitante de la rosuvastatina y anticonceptivos orales puede elevar los niveles de etinil estradiol y progestágeno en un 20 y 30 %. A pesar de ello la combinación se ha utilizado frecuentemente en esta población de mujeres y ha sido muy bien tolerada.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Cualquier medicamento tomado en exceso puede acarrear serias consecuencias. Si Ud. sospecha que ha ocurrido una posible sobredosis solicite atención médica inmediata.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIONES DE USO:

Embarazo: No hay experiencia con esta asociación y además se sabe que las estatinas no se deben administrar durante el embarazo o la lactancia o en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Niños: No hay experiencia clínica en niños y por lo tanto no se recomienda su utilización en este grupo de edad.

Insuficiencia hepática: hay que tener cuidado cuando se administre la asociación a pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes con insuficiencia hepática presentan una disminución del aclaramiento de las estatinas, por lo tanto, la terapia inicial con la combinación no se recomienda en los pacientes.

Insuficiencia renal: el ácido fenofíbrico está contraindicado en pacientes con daño renal severo, incluyendo diálisis. Se sugiere monitoreo de la función renal en pacientes con disfunción renal que reciben ácido fenofíbrico.

El ácido fenofíbrico es primeramente excretado en la orina, el uso concomitante con inmunosupresores por ejemplo las ciclosporinas o fármacos potencialmente nefrotóxicos deben considerarse con precauciones o al menos considerar disminuir la dosis a emplear.

Pacientes de edad avanzada: los pacientes de edad avanzada, especialmente los diabéticos, con disfunción renal, o hipotiroidismo, se deben instruir para que reporten síntomas de miositis (dolor inexplicable, hipersensibilidad o calambres musculares). Se deberá supervisar con niveles de CPK.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura entre 15° y 30°C

PRESENTACIÓN:

LIPOSTABIL PLUS® 10

Caja conteniendo 10 cápsulas de liberación prolongada

Caja conteniendo 30 cápsulas de liberación prolongada

LIPOSTABIL PLUS® 20

Caja conteniendo 10 cápsulas de liberación prolongada

Caja conteniendo 30 cápsulas de liberación prolongada

Estos medicamentos deben ser utilizados únicamente por prescripción médica y no podrán repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de estos medicamentos sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma estos productos sin consultar a su médico.

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS