

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rosuvastatina Teva 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Rosuvastatina Teva 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Rosuvastatina Teva 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg, 10 mg, 20mg, o 40 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina de calcio)

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película de 5 mg contiene 48 mg de lactosa.

Cada comprimido recubierto con película de 10 mg contiene 95 mg de lactosa.

Cada comprimido recubierto con película de 20 mg contiene 190 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Rosuvastatina Teva 5 mg comprimidos recubiertos con película: son comprimidos de color amarillo, redondos, biconvexos, marcados con “5” en una cara, diámetro: 5,5 mm.

Rosuvastatina Teva 10 mg comprimidos recubiertos con película: son comprimidos de color rosa, redondos, biconvexos, marcados con “10” en una cara y con una ranura en la otra y un diámetro de 7 mm.

Rosuvastatina Teva 20 mg comprimidos recubiertos con película: son comprimidos de color rosa, redondos, biconvexos, marcados con “20” en una cara y con una ranura en la otra y un diámetro de 9 mm.

Rosuvastatina Teva 10 mg y 20 mg

Los comprimidos se pueden dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipercolesterolemia

Adultos, adolescentes y niños de 6 años de edad o mayores con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como tratamiento complementario a la dieta cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, ejercicio, pérdida de peso) no ha sido adecuada.

Adultos, adolescentes y niños de 6 años de edad o mayores con hipercolesterolemia familiar homocigótica en tratamiento combinado con dieta y otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si dichos tratamientos no son apropiados.

Prevención de la enfermedad cardiovascular:

Prevención de enfermedades cardiovasculares en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular (ver sección 5.1), como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

4.2. Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe someterse a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol que debe continuar durante el tratamiento. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente empleando las guías de tratamiento actuales.

Rosuvastatina se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Tratamiento de hipercolesterolemia

La dosis inicial recomendada es 5 o 10 mg por vía oral, una vez al día tanto en pacientes que no hayan recibido estatinas como en pacientes que hayan sido tratados previamente con otro inhibidor de la HMGCoA reductasa. En la elección de la dosis de inicio deberá tenerse en cuenta el nivel de colesterol del paciente y el posible riesgo cardiovascular, así como el riesgo potencial de reacciones adversas (ver a continuación). Si fuera necesario, tras 4 semanas puede aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel de dosis (ver sección 5.1). Debido al aumento de notificaciones de reacciones adversas con la dosis de 40 mg en comparación con las dosis menores (ver sección 4.8), solamente se considerará un ajuste final a la dosis máxima de 40 mg en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular (especialmente pacientes con hipercolesterolemia familiar) que no alcancen sus objetivos de tratamiento con 20 mg y en los que se llevará a cabo un seguimiento rutinario (ver sección 4.4). Se recomienda iniciar la dosis de 40 mg bajo la supervisión de un especialista.

Prevención de enfermedades cardiovasculares

En un estudio de la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, la dosis utilizada fue de 20 mg una vez al día (ver sección 5.1).

Población pediátrica

Su uso en población pediátrica solo debe llevarse a cabo por especialistas.

Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad (estadio <II-V de Tanner)

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

- En niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, la dosis habitual de inicio es de 5 mg diarios.
- En niños de 6 a 9 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-10 mg administrados por vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 10 mg en esta población.
- En niños de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-20 mg administrados por vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 20 mg en esta población.

Las dosis deben ajustarse de acuerdo con la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, tal y como figura en las recomendaciones pediátricas de tratamiento (ver sección 4.4).

Los niños y adolescentes se deben someter a una dieta estándar específica para reducir el colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; esta dieta se debe mantener durante todo el tratamiento.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

En niños de 6 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica, la dosis máxima recomendada es de 20 mg una vez al día.

Se recomienda una dosis inicial de 5 a 10 mg una vez al día dependiendo de la edad, peso y tratamiento previo con estatinas. La titulación hasta la dosis máxima de 20 mg una vez al día se debe llevar a cabo dependiendo de la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, tal y como se aconseja en las recomendaciones de tratamiento pediátrico (ver sección 4.4). Los niños y adolescentes deben comenzar con una dieta estándar para la reducción del colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; se debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con rosuvastatina.

Existe experiencia limitada con dosis distintas a 20 mg en esta población.

Los comprimidos de 40 mg no son recomendados para el uso en población pediátrica.

Niños menores de 6 años de edad:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rosuvastatina en niños menores de 6 años. Por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Uso en pacientes de edad avanzada

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg (ver sección 4.4). No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de rosuvastatina está contraindicado a cualquier dosis (ver sección 4.3 y sección 5.2).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No hubo aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con puntuaciones de 7 o menos en la escala de Child-Pugh. Sin embargo, sí se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes con puntuación de 8 y 9 en la escala de Child-Pugh (ver sección 5.2). En estos pacientes debe considerarse la realización de una evaluación de la función renal (ver sección 4.4). No existe experiencia en sujetos con valores de Child-Pugh superiores a 9. Rosuvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

Raza

Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático (ver sección 4.3, sección 4.4 y sección 5.2). En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en estos pacientes.

Polimorfismo genético

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina (ver sección 5.2). En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de rosuvastatina.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg (ver sección 4.4).

La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes (ver sección 4.3).

Tratamiento concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida rhabdomiólisis) es mayor cuando rosuvastatina se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir; ver secciones 4.4 y 4.5). Siempre que sea posible, deben considerarse una medicación alternativa y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con rosuvastatina. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con rosuvastatina, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de rosuvastatina (ver sección 4.5).

4.3. Contraindicaciones

Rosuvastatina está contraindicada:

- en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- en pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- en pacientes con miopatía.
- en pacientes que reciben una combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver la sección 4.5).
- en pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.
- durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 4.8). La frecuencia de notificación de acontecimientos

renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg.

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rhabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rhabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica (ver sección 4.5) y se debe tener cuidado con el uso concomitante.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rhabdomiólisis asociada a rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

Medida de la Creatina cinasa

No deben medirse los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK $>5 \times \text{LSN}$, no se deberá iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rhabdomiólisis, tales como:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- edad > 70 años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2)
- uso concomitante de fibratos.

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) no se deberá iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes.

En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son $\leq 5 \times \text{LSN}$), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada. Se han notificado casos muy raros de una

miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). Rosuvastatina Teva debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fíbrico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato. (Ver sección 4.5 y sección 4.8).

Rosuvastatina no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de rosuvastatina y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

No debe emplearse rosuvastatina en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas).

Efectos hepáticos

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina.

Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucasianos (ver sección 4.2, sección 4.3 y sección 5.2).

Inhibidores de la proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso de rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con inhibidores de la proteasa a menos que se ajuste la dosis de rosuvastatin (ver sección 4.2 y 4.5).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con el uso de algunas estatinas, especialmente en tratamientos de larga duración (ver sección 4.8). Puede incluir disnea, tos improductiva y deterioro general de la salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, se debe interrumpir el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase aumentan la glucosa sanguínea en algunos pacientes, con un aumento en el riesgo de diabetes en el futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia donde los cuidados convencionales para la diabetes son apropiados. Este riesgo, sin embargo, se ve compensado por la reducción del riesgo vascular con estatinas y por lo tanto no debe ser una razón para suspender el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5.6 a 6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser monitorizados desde un punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las directrices nacionales.

En el estudio JUPITER, la frecuencia de reporte global de diabetes mellitus fue del 2,8% en el caso de la rosuvastatina y del 2,3% en el grupo placebo, sobre todo en pacientes con una glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol / L.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con rosuvastatina , incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender el tratamiento con Rosuvastatina Teva inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS con el uso de Rosuvastatina Teva , el tratamiento con Rosuvastatina Teva no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

Población pediátrica

El estudio del crecimiento lineal (estatura), peso, IMC (índice de masa corporal) y las características secundarias de la maduración sexual, según los estadios de Tanner en población pediátrica de 6 a 17 años de edad tratados con rosuvastatina se limita a un periodo de dos años. Tras un estudio de 2 años de

duración con el tratamiento, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni maduración sexual (ver sección 5.1).

En un ensayo clínico de niños y adolescentes a los que se les administró rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK $>$ 10x LSN y aumento de los síntomas musculares tras el ejercicio o actividad física, más frecuentemente en comparación con los datos observados en los ensayos clínicos realizados en adultos (ver sección 4.8).

Excipientes

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina

Inhibidores de proteínas transportadoras: la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla 1).

Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Tabla 1). Rosuvastatina está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (ver sección 4.3)

La administración concomitante de rosuvastatina y ciclosporina no afectó a los niveles plasmáticos de la ciclosporina.

Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la C_{max}. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla 1)

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de la rosuvastatina (ver sección 4.4).

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción

farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos (ver sección 4.3 y sección 4.4). Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

Ezetimiba: el uso concomitante de rosuvastatina 10 mg con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (Tabla 1). Sin embargo no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre rosuvastatina y ezetimiba (ver sección 4.4)

Antiácidos: la administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción

Eritromicina: el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC_(0-t) y una disminución del 30% de la C_{max} de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Ticagrelor: Ticagrelor podría afectar la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. Aunque se desconoce el mecanismo exacto, en algunos casos, el uso concomitante de ticagrelor y rosuvastatina provocó una disminución de la función renal, aumento del nivel de CPK y rabdomiolisis.

Enzimas del citocromo P450: los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también Tabla 1): Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis de rosuvastatina. Empezar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Si se observa que el medicamento aumenta el AUC de la rosuvastatina menos de 2 veces, no es necesario disminuir la dosis inicial pero se debe tener cuidado si la dosis de rosuvastatina es mayor de 20 mg.

Aumento del AUC de la rosuvastatina 2 veces o mayor de 2 veces

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días	10 mg dosis única	↑ 7.4 veces
Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7.1 veces
Darolutamida 600 mg dos veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	5.2 veces
Regorafenib 160 mg, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	3,8-veces ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3.1 veces
Simeprevir 150 mg 1 vez al día, 7 días	10 mg, dosis única	↑ 2.8 veces
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	2.7-veces ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg una vez al día/ dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2.6-veces ↑
Teriflunomida	No disponible	2.5 veces ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2.3-veces ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	una vez al día, 7 días	2.2-veces ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2.1 veces
Capmatinib 400 mg dos veces al día	10 mg, dosis única	2.1 veces ↑
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces
Fostamatinib 100 mg dos veces al día	20 mg, dosis única	2.0 veces ↑
Fabuxostat 120 mg una vez al día	10 mg, dosis única	1.9 veces ↑
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1.9 veces

Aumento del AUC de la rosuvastatina menos de 2 veces

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1.6 veces
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 1.5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1.4 veces

Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	↑ 1.4 veces
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1.4 veces**
Ezetimiba 10 mg 1 vez al día, 14 días	10 mg, 1 vez al día, 14 días	↑ 1.2 veces**

Disminución en el AUC de la rosuvastatina

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↓ 20%
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	↓ 47%

*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia.

El aumento se indica como “↑”, sin cambios como “↔”, disminución como “↓”.

**Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa

AUC= área bajo la curva

La coadministración de los siguientes medicamentos/combinaciones de medicamentos no tienen un efecto clínicamente significativo en el AUC de la rosuvastatina:

Aleglitazar 0,3 mg durante 7 días; fenofibrato 67 mg, 7 días tomado 3 veces al día; fluconazol 200 mg, 11 días tomado una vez al día; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, 8 días tomado dos veces al día; ketoconazol 200 mg, 7 días tomado dos veces al día; rifampicina 450 mg, 7 días tomado una vez al día; silimarina 140 mg, 5 días tomado tres veces al día.

Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

Antagonistas de la vitamina K: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es deseable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada.

Otros medicamentos:

Digoxina: De acuerdo a los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con la digoxina.

Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o

farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico. (ver sección 4.4).

Población pediátrica: solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Rosuvastatina está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana (ver sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de rosuvastatina sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, de acuerdo a sus propiedades farmacodinámicas, no es probable que rosuvastatina afecte esta capacidad. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

Lista tabulada de las reacciones adversas.

Basándose en los datos de los estudios clínicos y de la larga experiencia post comercialización la siguiente tabla presenta el perfil de reacciones adversas para la rosuvastatina. Las reacciones adversas enumeradas abajo se clasifican de acuerdo a la frecuencia y a la clase órgano sistema (COS).

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia en: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), Muy raros ($< 1/10,000$), Frecuencia no conocida (no se puede establecer en función de los datos disponibles).

Tabla 2 Reacciones adversas basadas en datos de estudios clínicos y la experiencia post-comercialización

Clase sistema	órgano	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raros	Muy raros	No conocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>				Trombocitopenia		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.		
<i>Trastornos endocrinos</i>		Diabetes mellitus ¹				
<i>Trastornos psiquiátricos</i>						Depresión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea, Mareos				Polineuropatía, pérdida de memoria	Neuropatía periférica Alteraciones del sueño (incluyendo insomnia y pesadillas) Miastenia grave
<i>Trastornos oculares</i>						Miastenia ocular
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>						Tos, Disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento, Náuseas, Dolor abdominal			Pancreatitis		Diarrea
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				Aumento de las transaminasas hepáticas	Hepatitis, Ictericia	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			Prurito, Rash y Urticaria			Síndrome de Stevens-Johnson Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia			Miopatía (incluyendo miositis) Rabdomiólisis Síndrome similar al lupus	Artralgia	Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura. Miopatía necrotizante

Clase sistema	órgano	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raros	Muy raros	No conocida
				Rotura muscular		mediada por el sistema inmunitario
<i>Trastornos renales y urinarios</i>					Hematuria	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>					Ginecomastia	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Astenia				Edema
¹ La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de los factores de riesgo (glucemia en ayunas ≥ 5.6 mmol/L, BMI >30 kg/m ² , triglicéridos elevados, historia de hipertensión).						

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente.

Efectos renales: se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en $<1\%$ de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento.

Tras revisar la información obtenida de ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización no se ha identificado una asociación entre proteinuria y enfermedad renal aguda o progresiva.

Se ha observado hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja.

Efectos sobre el músculo esquelético: se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg.

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados ($>5 \times \text{LSN}$), se deberá interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

Efectos hepáticos: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dosis-dependiente de las transaminasas en un reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con el uso de algunas estatinas:

- Disfunción sexual
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento de larga duración (ver sección 4.4).

La frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en el aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con la dosis de 40 mg.

Población pediátrica:

En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatinina $>10 \times \text{LSN}$ y aumento en la frecuencia de síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, en comparación con lo que se observó en adultos (ver sección 4.4). En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa
Código ATC: C10A A07

Mecanismo de acción

La rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal lugar de acción de la rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la disminución de los niveles de colesterol.

La rosuvastatina aumenta el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la absorción y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo así el número total de partículas VLDL y LDL.

Efectos farmacodinámicos

Rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C-noHDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa

los valores de ApoA1 (ver Tabla 3). Rosuvastatina también disminuye los cocientes de C-LDL/C-HDL, Ctotal/C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

Tabla 3 Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb) (porcentaje medio de cambio ajustado por el valor basal)

Dosis	N	C-LDL	C-Total	c- HDL	TG	C-noHDL	ApoB	ApoA1
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

El efecto terapéutico se obtiene 1 semana después del inicio del tratamiento y el 90% de la respuesta máxima se alcanza a las 2 semanas.

La respuesta máxima se alcanza generalmente a las 4 semanas de tratamiento y se mantiene a partir de ese momento.

Eficacia clínica y seguridad

Rosuvastatina es eficaz en pacientes adultos con hipercolesterolemia, con o sin hipertrigliceridemia, independientemente de la raza, sexo o edad, y en poblaciones especiales de pacientes tales como diabéticos o pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Los datos combinados de la fase III han mostrado que el tratamiento con rosuvastatina es eficaz en alcanzar los objetivos determinados por la guía de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS; 1998) en la mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia tipo IIa y IIb (valor inicial medio de C-LDL aproximadamente 4,8 mmol/l); aproximadamente un 80% de los pacientes tratados con 10 mg alcanzaron los niveles objetivo de la EAS de C-LDL (< 3 mmol/l).

En un amplio estudio, 435 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica recibieron desde 20 mg a 80 mg de rosuvastatina según un diseño de escalada de dosis. Todas las dosis mostraron un efecto beneficioso sobre los parámetros lipídicos y en la obtención de los objetivos de tratamiento. Tras la escalada de dosis hasta 40 mg al día (12 semanas de tratamiento), los niveles de C-LDL disminuyeron en un 53%. Un 33% de los pacientes alcanzó los niveles de C-LDL (<3mmol/l) establecidos por la guía de la EAS.

En un ensayo abierto de escalada de dosis, se evaluó la respuesta de 42 pacientes (incluyendo 8 pacientes pediátricos) con hipercolesterolemia familiar homocigótica a rosuvastatina de 20 y 40 mg. En la población global del estudio, la reducción media de C-LDL fue del 22%.

En estudios clínicos realizados con un número limitado de pacientes se ha demostrado que rosuvastatina tiene una eficacia aditiva en la disminución de los triglicéridos cuando se emplea en combinación con fenofibrato y en el aumento de los niveles de C-HDL cuando se emplea en combinación con niacina (ver sección 4.4).

En un estudio clínico multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo (METEOR), 984 pacientes entre 45 y 70 años de edad y con bajo riesgo de enfermedad coronaria (definido como riesgo Framingham <10% en 10 años), con un C-LDL medio de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), pero con aterosclerosis subclínica medida

por el grosor de la capa íntima-media carotídea (CIMT: “Carotid Intima Media Thickness”) se aleatorizaron a 40 mg de rosuvastatina una vez al día o placebo durante 2 años. La rosuvastatina disminuyó significativamente la velocidad de progresión del CIMT medido en 12 localizaciones carotídeas en comparación con placebo en -0,0145 mm/año [intervalo de confianza al 95%: -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$]. El cambio desde el valor basal fue de -0,0014 mm/año (-0,12%/año; p no significativa) para rosuvastatina en comparación con el aumento de +0,0131 mm/año (+1,12%/año; $p < 0,0001$) en el grupo placebo. Aún no se ha demostrado ninguna correlación directa entre la disminución del CIMT y la reducción del riesgo de acontecimientos cardiovasculares. La población estudiada en el estudio METEOR presentaba bajo riesgo de enfermedad cardíaca coronaria y no representa la población diana de rosuvastatina 40 mg. La dosis de 40 mg solo debe ser prescrita en pacientes con hipercolesterolemia grave con elevado riesgo cardiovascular (ver sección 4.2).

En el estudio “Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)”, se evaluó el efecto de la rosuvastatina sobre la frecuencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en 17.802 hombres (≥ 50 años) y mujeres (≥ 60 años).

Los participantes del estudio fueron asignados aleatoriamente al grupo de placebo ($n=8.901$) o de rosuvastatina 20 mg ($n=8.901$) administrados una vez al día y durante una media de 2 años.

En el grupo al que se administró rosuvastatina se redujo la concentración de LDL-colesterol en un 45% ($p < 0,001$) comparando con el grupo placebo.

En un análisis post-hoc realizado en un subgrupo de alto riesgo de pacientes con un porcentaje de riesgo de Framingham $>20\%$ (1.558 sujetos) hubo una reducción significativa en la combinación de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio ($p=0,028$) en sujetos tratados con rosuvastatina frente al grupo placebo. La reducción del riesgo absoluto del porcentaje de eventos por cada 1000 paciente-año fue de 8,8. La mortalidad total se mantuvo sin cambios en este grupo de alto riesgo ($p=0,193$). En un análisis post-hoc realizado en un subgrupo de alto riesgo de pacientes (9.302 sujetos en total) con un porcentaje de riesgo basal $\geq 5\%$ (extrapolado para incluir pacientes mayores de 65 años) hubo una reducción significativa en la combinación de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio ($p=0,0003$) en sujetos tratados con rosuvastatina frente al grupo placebo. La reducción del porcentaje de riesgo absoluto de eventos por cada 1000 paciente-año fue de 5,1. La mortalidad total se mantuvo sin cambios en este grupo de alto riesgo ($p=0,076$).

En el estudio JUPITER, un 6,6% de pacientes tratados con rosuvastatina y un 6,2% de pacientes del grupo placebo suspendieron el tratamiento del estudio debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes por las que dejaron el tratamiento fueron: mialgia (0,3% rosuvastatina, 0,2% placebo), dolor abdominal (0,03% rosuvastatina, 0,02% placebo) y erupción cutánea (0,02% rosuvastatina, 0,03% placebo). La mayoría de las reacciones adversas frecuentes a un porcentaje mayor o igual al del grupo placebo fueron: infección del tracto urinario (8,7% rosuvastatina, 8,6% placebo), nasofaringitis (7,6% rosuvastatina, 7,2% placebo), dolor de espalda (7,6% rosuvastatina, 6,9% placebo) y mialgia (7,6% rosuvastatina, 6,6% placebo).

Población pediátrica

En un estudio, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo de 12 semanas ($n=176$, 97 niños y 79 niñas), seguido de una fase abierta de 40 semanas de titulación de dosis de rosuvastatina ($n=173$, 96 niños y 77 niñas), los pacientes de entre 10-17 años de edad (estadio de Tanner II-V) y adolescentes del sexo femenino al menos 1 año después de la menarquia) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, recibieron 5, 10 o 20 mg de rosuvastatina o placebo diariamente, durante 12 semanas y posteriormente,

todos recibieron rosuvastatina diariamente durante 40 semanas. En el estudio, aproximadamente el 30% de los pacientes tenían entre 10 a 13 años de edad y aproximadamente el 17%, 18%, 40% y 25% estaban en los estadios de Tanner II, III, IV y V respectivamente.

El C-LDL disminuyó un 38,3%, un 44,6% y un 50,0% con rosuvastatina 5, 10, y 20 mg, respectivamente, en comparación con un 0,7% con placebo.

Al final de la fase abierta de 40 semanas de titulación de dosis hasta un máximo de 20 mg una vez al día, 70 de los 173 pacientes (40,5%) habían alcanzado el objetivo de C-LDL < 2,8 mmol/l.

Tras 52 semanas de tratamiento de estudio, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual (sección 4.4). Este ensayo (n=176) no era adecuado para realizar una comparación de acontecimientos adversos raros del medicamento.

También se estudió la rosuvastatina en un ensayo abierto de 2 años de duración, con el objetivo de titular la dosis, en 198 niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 6 a 17 años de edad (88 varones y 110 mujeres, estadio Tanner <II-V). La dosis de inicio para todos los pacientes fue de 5 mg de rosuvastatina una vez al día. Los pacientes de 6 a 9 años de edad (n=64) pudieron titular hasta una dosis máxima de 10 mg una vez al día y pacientes de 10 a 17 años de edad (n=134) hasta una dosis máxima de 20 mg una vez al día.

Después de 24 meses de tratamiento con rosuvastatina, la reducción porcentual media de mínimos cuadrados del valor basal en el colesterol-LDL fue de -43% (valor de basal: 236 mg/dl, Mes 24: 133 mg/dl). Para cada grupo de edad, las reducciones porcentuales de mínimos cuadrados de los valores basales en el colesterol-LDL fueron -43% (valor basal: 234 mg/dl, Mes 24: 124 mg/dl), -45% (valor basal: 234 mg/dl, Mes 24: 124 mg/dl), y -35% (valor basal: 241 mg/dl, Mes 24: 153 mg/dl) en los grupos de edad de 6 a <10, de 10 a <14, y de 14 a <18, respectivamente.

Rosuvastatina 5 mg, 10 mg y 20 mg también lograron variaciones medias estadísticamente significativas del valor basal para las siguientes variables secundarias de lípidos y lipoproteínas: C-HDL, CT, C-no-HDL, C-LDL/C-HDL, CT/C-HDL, TG/C-HDL, C-no-HDL/C-HDL, ApoB, ApoB/ApoA-1. Cada uno de estos cambios fueron en la dirección de mejora en la respuesta de los lípidos y se mantuvieron durante 2 años.

No se detectó efecto sobre el crecimiento, peso, IMC o maduración sexual después de 24 meses de tratamiento (ver sección 4.4).

Se estudió la rosuvastatina en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, con grupos cruzados con 20 mg una vez al día frente a placebo en 14 niños y adolescentes (desde 6 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar homocigótica. El estudio incluyó una fase activa de preinclusión de 4 semanas de dieta durante la cual los pacientes fueron tratados con 10 mg de rosuvastatina, una fase cruzada que consistió en un periodo de tratamiento de 6 semanas con 20 mg de rosuvastatina precedido o seguido de un periodo de tratamiento de 6 semanas con placebo y una fase de mantenimiento de 12 semanas durante la cual todos los pacientes fueron tratados con 20 mg de rosuvastatina. Los pacientes que entraron en el ensayo con ezetimiba o terapia de aféresis continuaron el tratamiento durante todo el ensayo.

Se observó una reducción estadísticamente significativa (p=0,005) en el C-LDL (22,3%, 85,4 mg/dl o 2,2 mmol/l) tras 6 semanas de tratamiento con 20 mg de rosuvastatina frente a placebo. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en el C-total (20,1%, p=0,003), C-noHDL (22,9%, p=0,003) y ApoB (17,1%, p=0,024). También se observaron reducciones en TG, C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-

noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA-1 tras 6 semanas de tratamiento con rosuvastatina 20 mg frente a placebo. La reducción en el C-LDL después de 6 semanas de tratamiento con 20 mg de rosuvastatina tras 6 semanas de tratamiento con placebo, se mantuvo durante 12 semanas de tratamiento continuo.

Un paciente presentó una reducción adicional del C-LDL (8,0%), C-total (6,7%) y C-no-HDL (7,4%) después de 6 semanas de tratamiento con 40 mg después de la escalada de la dosis.

Durante una extensión del tratamiento, en abierto, en 9 de estos pacientes tratados con 20 mg de rosuvastatina hasta 90 semanas, la reducción del C-LDL se mantuvo en el intervalo de -12,1% a -21,3%.

En los 7 pacientes niños y adolescentes (de 8 a 17 años de edad) evaluables del ensayo abierto de titulación forzada con hipercolesterolemia familiar homocigótica (ver arriba), la reducción en el porcentaje de C-LDL (21,0%), C-total (19,2%) y C-no-HDL (21,0%) desde los valores iniciales tras 6 semanas de tratamiento con 20 mg de rosuvastatina, fue consistente con lo observado en el ensayo en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigótica anteriormente mencionado.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene rosuvastatina en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica, dislipidemia primaria combinada (mixta) y en la prevención de los acontecimientos cardiovasculares (ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción: las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 20%.

Distribución: la rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento del C-LDL. El volumen de distribución de la rosuvastatina es de aproximadamente 134 l. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

Metabolismo: la rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios *in vitro* de metabolismo realizados en hepatocitos humanos indican que la rosuvastatina no es un buen sustrato del metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9 y en menor medida la 2C19, 3A4 y la 2D6. Los principales metabolitos identificados son el N-desmetilado y el lactónico. El metabolito N-desmetilado es aproximadamente un 50% menos activo que la rosuvastatina, mientras que el lactónico se considera clínicamente inactivo. Más de un 90% de la actividad de inhibición de la HMG-Co A reductasa circulante se atribuye a la rosuvastatina.

Eliminación: aproximadamente un 90% de la rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina. Aproximadamente el 5% se excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%). Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de la rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la rosuvastatina.

Linealidad: la exposición sistémica a la rosuvastatina aumenta de forma proporcional a la dosis. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

Poblaciones especiales:

Edad y sexo: la edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos. La exposición en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica parece ser similar o inferior que en pacientes adultos con dislipemia (ver “Población pediátrica” más adelante).

Raza: los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC medio y en la C_{max} en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásico. Los pacientes indo-asiáticos presentan un aumento de 1,3 veces en el AUC medio y la C_{max} . Un análisis farmacocinético de la población no mostró ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética entre pacientes de raza caucásica y de raza negra.

Insuficiencia renal: en un estudio llevado a cabo en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal leve a moderada no afectó a las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina ni de su metabolito N-desmetilado. Los pacientes con insuficiencia renal grave ($CrCl < 30$ ml/min) presentaron un incremento de las concentraciones plasmáticas tres veces mayor y un incremento de la concentración de metabolito N-desmetilado nueve veces mayor que el de los voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en el estado de equilibrio en pacientes sometidos a hemodiálisis fueron aproximadamente un 50% más elevadas en comparación con voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: en un estudio llevado a cabo con pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática no existió evidencia de un aumento de la exposición a la rosuvastatina, en pacientes con puntuación Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, dos pacientes con puntuaciones Child-Pugh de 8 y 9 presentaron un aumento de la exposición sistémica de casi dos veces la de los pacientes con valores más bajos de Child-Pugh. No existe experiencia con pacientes con puntuaciones Child-Pugh superiores a 9.

Polimorfismos genéticos: La disponibilidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la rosuvastatina, implica a las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) o ABCG2 (BCRP) existe un riesgo de exposición aumentada a la rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian con una mayor exposición (AUC) a la rosuvastatina en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Este genotipado específico no está establecido en la práctica clínica, pero se recomienda una dosis diaria menor de rosuvastatina en pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismos.

Población pediátrica: Dos estudios farmacocinéticos con rosuvastatina (administrada como comprimidos) en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 10 a 17 o 6 a 17 años de edad (un total de 214 pacientes) demostraron que la exposición en pacientes pediátricos parece comparable o inferior que en los pacientes adultos. La exposición a rosuvastatina fue predecible con respecto a la dosis y tiempo en un periodo de 2 años.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos muestran que de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos. No se han evaluado ensayos específicos sobre los efectos en canales ERGh. Las reacciones adversas no descritas

en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos hepáticos en ratón y rata, probablemente debidos a la acción farmacológica de la rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula en perros, pero no en monos. Además, se observó toxicidad testicular en monos y perros a dosis más altas. La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas y quedó demostrada por la disminución de los tamaños de las camadas, del peso de la camada y de la supervivencia de las crías observados a dosis tóxicas para la madre, en las que los niveles de exposición sistémica fueron muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Crospovidona (Tipo B)
Hidroxipropilcelulosa
Hidrógeno carbonato de sodio
Estearato magnésico

Recubrimiento:

Lactosa monohidrato
Hipromelosa 6 Cp
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina
Óxido de hierro amarillo (E172) en Rosuvastatina Teva 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Óxido de hierro rojo (E172) en Rosuvastatina Teva 10 mg, 20 mg, comprimidos recubiertos con película EFG

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blister:

Rosuvastatina Teva 5 mg, 10 mg, 20 mg, comprimidos recubiertos con película EFG
3 años

Frasco HDPE:

Rosuvastatina Teva 5 mg, 10 mg, 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG
3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Envases blíster:

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Frascos HDPE:

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de OPA/Al/PVC-Aluminio:

7, 14, 15, 20, 28, 28 (envase calendario), 30, 30 x 1, 42, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Blister de PVC-PVDC- Aluminio:

7, 14, 15, 20, 28, 28 (envase calendario), 30, 30 x 1, 42, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 90 x 1, 98, 100, 100 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Frasco HDPE con tapón de rosca de polipropileno conteniendo sílica gel como desecante: 28, 30, 100, 250 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.

C/Anabel Segura, 11 Edificio Albatros B, 1ª Planta
28108 Alcobendas, Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

80.324- 80.325- 80.326

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2024