



## RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

|                                                              |                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nombre del producto:</b>                                  | ROSUTATIN® 10 mg                                                                                              |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                                   | Comprimido recubierto                                                                                         |
| <b>Fortaleza:</b>                                            | 10,0 mg                                                                                                       |
| <b>Presentación:</b>                                         | Estuche por 2 blísteres de OPA-AL-PVC/AL con 15 comprimidos recubiertos cada uno.                             |
| <b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>         | EMPRESA UNITARIA DE PRODUCCIÓN REPUBLICANA "ACADEMPHARM", Minsk, República de Belarús.                        |
| <b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b> | EMPRESA UNITARIA DE PRODUCCIÓN REPUBLICANA "ACADEMPHARM", Minsk, República de Belarús.<br>Producto terminado. |
| <b>Número de Registro Sanitario:</b>                         | 033-25D3                                                                                                      |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                                 | 8 de abril de 2025                                                                                            |
| <b>Composición:</b>                                          |                                                                                                               |
| Cada comprimido recubierto contiene:                         |                                                                                                               |
| Rosuvastatina<br>(como rosuvastatina cálcica)                | 10,0 mg                                                                                                       |
| Lactosa monohidratada                                        | 89,8 mg                                                                                                       |
| <b>Plazo de validez:</b>                                     | 24 meses                                                                                                      |
| <b>Condiciones de almacenamiento:</b>                        | Almacenar por debajo de 25 °C.<br>Protéjase de la luz y la humedad.                                           |

### Indicaciones terapéuticas:

Hipercolesterolemia primaria en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años (tipo IIa, incluida la hipercolesterolemia heterocigota familiar) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como complemento de la dietoterapia, cuando la dieta y otros métodos de tratamiento no farmacológicos (por ejemplo, actividad física, pérdida de peso) no son lo suficientemente eficaces;

Hipercolesterolemia homocigota familiar en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años como complemento de la dietoterapia y otras terapias hipolipemiantes (p. ej., aféresis de LDL), o en casos en los que dicha terapia no es lo suficientemente eficaz.

Prevención de complicaciones cardiovasculares graves en pacientes mayores de 18 años, cuya condición se valora como de alto riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares primarias, además de la corrección de otros factores de riesgo.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la rosuvastatina o a cualquier otro componente del medicamento;

Enfermedad hepática en la fase activa (incluido un aumento persistente de la actividad de las transaminasas séricas, así como cualquier aumento de la actividad de las transaminasas séricas en más de 3 veces el límite superior de lo normal);

Disfunción renal grave (CC inferior a 30 ml/min);

Intolerancia a la lactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa (el medicamento contiene lactosa);

Miopatía;

Uso concomitante de ciclosporina;

Embarazo, lactancia, en mujeres en edad fértil en ausencia de métodos anticonceptivos adecuados.

El fármaco en una dosis diaria de 40 mg está contraindicado en pacientes con factores predisponentes al desarrollo de miopatía (rabdomiólisis). Dichos factores incluyen:

Insuficiencia renal moderada (CC inferior a 60 ml/min);

Hipotiroidismo;

La presencia de antecedentes individuales o familiares de enfermedades musculares;

Antecedentes de efectos tóxicos sobre la musculatura al tomar otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa o fibratos;

Abuso de alcohol;

Situaciones en las que es posible un aumento de la concentración plasmática de rosuvastatina;

Pertenecer a la raza (mongoles);

Ingesta concomitante de fibratos.

### **Precauciones:**

Deterioro de la función renal

La proteinuria, predominantemente de origen tubular, se ha detectado mediante tiras indicadoras en pacientes que toman dosis altas de rosuvastatina, especialmente 40 mg, en la mayoría de los casos transitorias o intermitentes. La proteinuria no es un presagio del desarrollo de una enfermedad renal aguda o progresión de la existente. En el período posterior a la comercialización, la insuficiencia renal grave fue más frecuente en los pacientes que tomaban 40 mg de rosuvastatina. La función renal debe evaluarse como parte del examen de rutina de los pacientes que reciben 40 mg.

Trastornos de la musculatura esquelética

Se han observado reacciones adversas del músculo esquelético (mialgia, miopatía y, con menor frecuencia, rabdomiólisis) en pacientes tratados con rosuvastatina a cualquier dosis, especialmente a dosis superiores a 20 mg. En casos muy raros, se ha observado rabdomiólisis en pacientes tratados con ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica de estos fármacos y se debe tener precaución cuando se utilizan juntos. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, en el período posterior a la comercialización, la incidencia de rabdomiólisis con rosuvastatina fue mayor en los pacientes que tomaban 40 mg de rosuvastatina.

Determinación de la concentración de creatina quinasa

Las concentraciones de creatina cinasa no deben determinarse después de un ejercicio intenso o si hay otras razones para aumentar las concentraciones de creatina quinasa, lo que puede llevar a una interpretación errónea de los resultados. Con una concentración

inicialmente alta de creatina quinasa ( $> 5$  veces el límite superior de lo normal), se debe realizar un segundo estudio después de 5-7 días. No se debe iniciar el tratamiento si las pruebas repetidas confirman concentraciones elevadas de creatina quinasa ( $> 5$  veces el límite superior de lo normal).

Antes de comenzar el tratamiento

La rosuvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, debe administrarse con extrema precaución a pacientes con factores de riesgo existentes de miopatía/rabdomiólisis. Dichos factores incluyen:

Deterioro de la función renal;

Hipotiroidismo;

Antecedentes del paciente de trastornos musculares o antecedentes familiares;

Antecedentes de efectos tóxicos en la musculatura al tomar otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa o fibratos;

Abuso de alcohol;

Edad superior a 70 años;

Situaciones en las que es posible un aumento de la concentración plasmática de rosuvastatina;

Co-administración con Fibratos.

En estos pacientes, se debe considerar la relación riesgo-beneficio del tratamiento y se recomienda el seguimiento hospitalario durante todo el curso del tratamiento. Si la concentración basal de creatina quinasa supera 5 veces el nivel normal, no se debe iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

Se debe informar al paciente de la necesidad de informar inmediatamente al médico de los casos de aparición repentina de dolor muscular, debilidad muscular o espasmos, especialmente en combinación con malestar general y fiebre. En estos pacientes, se debe determinar la concentración de creatina quinasa. El tratamiento debe interrumpirse si las concentraciones de creatina cinasa son más de 5 veces el límite superior de lo normal, o si los síntomas musculares son graves y causan molestias diarias (incluso si las concentraciones de creatina cinasa son inferiores a 5 veces el límite superior de lo normal). Si los síntomas se resuelven y las concentraciones de creatina cinasa vuelven a la normalidad, se debe considerar la readministración de rosuvastatina u otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa a la dosis más baja, sujeto a una estrecha observación. No es aconsejable la monitorización rutinaria de las concentraciones de creatina quinasa en ausencia de síntomas de rabdomiólisis.

Hay informes raros del desarrollo de miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario asociada con estatinas, incluida la rosuvastatina. La miopatía necrotizante inmunomediada se caracteriza por debilidad muscular proximal y aumento de los niveles de creatina quinasa, que persisten después de la interrupción del tratamiento con estatinas.

Se ha notificado un aumento en la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que toman otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibroico, como gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos azoles, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. Gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra conjuntamente con ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo. Cuando se utiliza concomitantemente rosuvastatina y fibratos o ácido nicotínico, se debe tener en cuenta el riesgo de efectos secundarios y el posible beneficio de los cambios lipídicos. En el tratamiento concomitante con fibratos, 40 mg de rosuvastatina está contraindicado.

Los comprimidos de rosutatina no deben usarse junto con ácido fusídico para uso sistémico o dentro de los 7 días posteriores a la retirada del ácido fusídico. En pacientes que requieran tratamiento con ácido fusídico, la rosuvastatina debe suspenderse durante todo el período de tratamiento. En pacientes tratados conjuntamente con rosuvastatina y ácido fusídico, se ha descrito el desarrollo de rabdomiólisis (en algunos casos con desenlace mortal). Se debe informar a los pacientes que deben buscar atención médica inmediata si se desarrolla debilidad muscular, dolor o sensibilidad en los músculos. 7 días después de la última dosis de ácido fusídico, se puede volver a iniciar el tratamiento con rosuvastatina. En casos excepcionales en los que sea necesario un tratamiento a largo plazo con ácido fusídico, como en infecciones graves, la decisión de coutilizar ácido fusídico y rosuvastatina debe tomarse individualmente, sopesando el riesgo potencial de la terapia y el posible beneficio, con un seguimiento cuidadoso de la condición del paciente.

La rosutatina no debe usarse para tratar a pacientes con deficiencias agudas y graves que sugieran miopatía o que predispongan a insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p. ej., sepsis, hipotensión, cirugía, traumatismo, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves, convulsiones no controladas).

#### Trastornos hepáticos

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la rosutatina debe tomarse con extrema precaución en pacientes que abusan del alcohol o tienen antecedentes de enfermedad hepática. Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y 3 meses después de iniciar el tratamiento. Si la concentración de transaminasas en el suero sanguíneo es 3 veces superior al límite superior de lo normal, se debe suspender Rosutatin o reducir la dosis del medicamento. La incidencia de efectos secundarios hepáticos (asociados principalmente con un aumento en las concentraciones séricas de transaminasas) aumenta cuando el fármaco se toma en una dosis de 40 mg.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria debida a hipotiroidismo o síndrome nefrótico, se debe llevar a cabo el tratamiento de la enfermedad subyacente antes de iniciar el tratamiento con Rosutatin.

#### Raza

Los estudios farmacocinéticos han mostrado un aumento de la exposición a rosuvastatina en mongoles en comparación con caucásicos.

#### Inhibidores de la proteasa

No se recomienda el uso concomitante con inhibidores de la proteasa .

#### Información especial sobre excipientes

El medicamento contiene lactosa, por lo que el uso de Rosutatin está contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa o síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa.

#### Enfermedad pulmonar intersticial

En casos excepcionales, se ha reportado enfermedad pulmonar intersticial con el uso de algunas estatinas, especialmente con tratamiento a largo plazo. También se puede observar dificultad para respirar, tos seca y deterioro del bienestar general (debilidad, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha de enfermedad pulmonar intersticial, se debe suspender el tratamiento con estatinas.

#### Diabetes mellitus

Cierta evidencia sugiere que las estatinas como clase aumentan los niveles de glucosa, y en pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes, pueden causar tal aumento en los niveles de azúcar en la sangre que requiere un tratamiento adecuado. Sin embargo, los beneficios de las estatinas en la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular superan el

pequeño aumento en el riesgo de diabetes, por lo que las estatinas no deben suspenderse. Existe evidencia para el monitoreo periódico de la glucemia en pacientes del grupo (glucosa en ayunas 5,6 - 6,9 mmol/l, índice de masa corporal >30 kg/m<sup>2</sup>, aumento de triglicéridos, hipertensión), según las recomendaciones aprobadas.

En el ensayo clínico JUPITER, la incidencia de diabetes mellitus fue del 2,8% en el grupo de rosuvastatina y del 2,3% en el grupo de placebo. La mayoría de los pacientes tenían niveles de glucosa en sangre en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L.

#### Niños y adolescentes

La evaluación de la estatura lineal (talla), el peso, el índice de masa corporal y las características secundarias de la pubertad según la escala de Tanner en niños de 6 a 17 años que toman rosuvastatina se limita a un período de 2 años. Después de 2 años de estudio, no se encontró ningún efecto del tratamiento con rosuvastatina sobre la talla, el peso, el índice de masa corporal o la pubertad.

En ensayos clínicos en niños y adolescentes que tomaron rosuvastatina durante 52 semanas, se observaron aumentos en las concentraciones de creatina quinasa (> 10 veces el límite superior de lo normal), síntomas musculares después del ejercicio o después de un aumento de la actividad física con mayor frecuencia que en los ensayos clínicos en adultos.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Ver Precauciones.

#### **Efectos indeseables:**

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de efectos secundarios depende de la dosis. Incidencia de efectos secundarios: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  pero  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  pero  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  pero  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Sobre la base de estudios clínicos y experiencia posterior a la comercialización, se han notificado los siguientes efectos adversos:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raros: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunitario:

Raros: reacciones de hipersensibilidad, incluido el angioedema.

Trastornos metabólicos:

Frecuentes: diabetes mellitus tipo 2. La incidencia de diabetes depende de la presencia o ausencia de factores de riesgo (nivel de glucosa en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/L, índice de masa corporal >30 kg/m<sup>2</sup>, aumento de los niveles de triglicéridos, antecedentes de hipertensión).

Trastornos mentales:

Frecuencia desconocida – depresión.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: dolor de cabeza, mareos;

Muy raros: polineuropatía, pérdida de memoria; frecuencia desconocida: neuropatía periférica, trastornos del sueño (incluidos insomnio y pesadillas).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuencia desconocida: tos, disnea.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: estreñimiento, náuseas, dolor abdominal;

Raros: pancreatitis;

Frecuencia desconocida: diarrea.

Trastornos hepáticos y del tracto biliar:

Raros: aumento de la concentración sérica de transaminasas;

Muy raros: ictericia, hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: erupción cutánea, picazón en la piel, urticaria; frecuencia desconocida: síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Comunes – mialgia;

Raros – miopatía (incluida la miositis) y rabdomiólisis;

Muy raras – artralgia;

Frecuencia desconocida – lesiones tendinosas a veces complicadas por ruptura, miopatía necrotizante inmunomediada.

Trastornos renales y del tracto urinario:

Muy raros – hematuria.

Trastornos genitales y mamarios:

Muy raros – ginecomastia.

Trastornos generales y trastornos del sitio de administración:

Frecuentes – astenia;

Frecuencia desconocida – edema.

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas asociadas con el tratamiento con rosuvastatina depende de la dosis.

Trastornos renales y del tracto urinario:

Se observó proteinuria en algunos pacientes que tomaban rosuvastatina. La proteinuria se diagnosticó mediante análisis de orina con tiras indicadoras. En la mayoría de los casos, era de origen tubular. Se observaron cambios en el contenido de proteínas de "ninguna" y "trazas" a "++" o más en menos del 1% de los pacientes tratados con rosuvastatina 10 mg o 20 mg, y aproximadamente el 3% de los pacientes. Se encontraron cambios mínimos en el contenido de proteínas en la orina de "ausencia completa" y "trazas" a "+" en los pacientes del grupo de rosuvastatina 20 mg. Una revisión de los resultados de los ensayos clínicos y los datos posteriores a la comercialización no encontró una relación causal entre la proteinuria y la patología renal (aguda o progresiva).

Se ha encontrado hematuria en algunos pacientes que toman rosuvastatina. Los resultados de los estudios clínicos indican su baja prevalencia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Se han observado reacciones adversas al músculo esquelético (por ejemplo, mialgia, miopatía (incluida la miositis) y, en casos raros, rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda) en pacientes que recibieron rosuvastatina en todas las dosis, principalmente en dosis superiores a 20 mg.

En algunos pacientes que toman rosuvastatina, se ha encontrado un aumento dependiente de la dosis en las concentraciones de creatina quinasa. En la mayoría de los casos, este fenómeno fue leve, asintomático y transitorio. Si las concentraciones de creatina quinasa

superan el límite superior de lo normal en más de 5 veces, se debe interrumpir el tratamiento con rosuvastatina.

**Trastornos hepáticos y del tracto biliar:**

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, un pequeño número de pacientes que tomaron rosuvastatina experimentaron aumentos dependientes de la dosis en las concentraciones de transaminasas hepáticas.

Se han reportado los siguientes efectos secundarios con el uso de algunas estatinas: disfunción sexual, en casos excepcionales, enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con terapia a largo plazo.

La incidencia de rabdomiólisis, disfunción renal y hepática pronunciada (representada principalmente por un aumento en la concentración de transaminasas) es mayor cuando se usa el medicamento a una dosis de 40 mg.

**Niños y adolescentes**

En los ensayos clínicos en niños y adolescentes que tomaron rosuvastatina durante 52 semanas, se observaron aumentos en las concentraciones de creatina quinasa (> 10 veces el límite superior de lo normal), síntomas musculares después del ejercicio o después de una mayor actividad física que en los ensayos clínicos en adultos. Con respecto a otras reacciones, el perfil de seguridad de rosuvastatina en niños y adolescentes es similar al de los adultos.

### **Posología y modo de administración:**

El medicamento se usa estrictamente según lo prescrito por un médico.

Antes de comenzar la terapia con Rosutatina, el paciente debe comenzar a seguir una dieta estándar baja en colesterol, que debe seguirse durante todo el tratamiento. La dosis del fármaco debe seleccionarse individualmente en función de los objetivos de la terapia y la respuesta terapéutica, teniendo en cuenta las recomendaciones actuales generalmente aceptadas para las concentraciones de lípidos objetivo.

Los comprimidos deben tomarse por vía oral, sin masticar y lavarse con una cantidad suficiente de agua. El medicamento se puede utilizar en cualquier momento del día, independientemente de las comidas.

La dosis inicial recomendada del fármaco es de 5 mg o 10 mg una vez al día tanto para los pacientes que no han tomado estatinas previamente como para los pacientes que cambiaron a este fármaco después de la terapia con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. A la hora de elegir la dosis inicial, es necesario tener en cuenta el nivel inicial de colesterol individual y el posible riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares, así como el riesgo potencial de efectos secundarios.

Si es necesario, se puede aumentar la dosis del medicamento 4 semanas después del inicio de la terapia. Debido a la mayor incidencia de efectos secundarios con la dosis de 40 mg en comparación con las dosis más bajas del medicamento, la dosis máxima de 40 mg de rosuvastatina solo debe administrarse a pacientes con hipercolesterolemia grave asociada con un alto riesgo de complicaciones cardiovasculares (especialmente en pacientes con hipercolesterolemia familiar) que no han logrado el resultado de tratamiento deseado con la dosis de 20 mg. y que estarán bajo supervisión médica. Se recomienda una observación cuidadosa por parte de un especialista al aumentar la dosis del medicamento a 40 mg.

**Uso en niños y adolescentes**

El uso en niños y adolescentes debe realizarse únicamente bajo la supervisión de un especialista.

Niños y adolescentes de 6 a 17 años (etapa de desarrollo de Tanner <II-V)

## Hipercolesterolemia hereditaria heterocigota

En niños y adolescentes con hipercolesterolemia hereditaria heterocigótica, la dosis inicial recomendada es de 5 mg diarios.

En niños de 6 a 9 años con hipercolesterolemia hereditaria heterocigótica, el rango de dosis recomendado es de 5-10 mg diarios por vía oral. La seguridad y eficacia de dosis superiores a 10 mg diarios no se han estudiado en este grupo.

En niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia hereditaria heterocigótica, el rango de dosis recomendado es de 5 a 20 mg una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de dosis superiores a 20 mg diarios en este grupo.

De acuerdo con las recomendaciones de uso en pediatría, los aumentos de dosis (titulación) deben realizarse en función de la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina, se debe prescribir a los niños y adolescentes una dieta estándar para reducir el colesterol y se debe seguir durante el tratamiento.

En niños y adolescentes de 6 a 17 años con hipercolesterolemia hereditaria homocigótica, la dosis máxima recomendada es de 20 mg al día.

La dosis inicial recomendada de 5-10 mg depende de la edad, el peso corporal y el uso previo de estatinas. De acuerdo con las recomendaciones de uso en pediatría, se deben realizar aumentos de dosis (titulación) hasta una dosis máxima de 20 mg una vez al día en función de la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina, se debe prescribir a los niños y adolescentes una dieta estándar para reducir el colesterol y se debe seguir durante el tratamiento.

La experiencia con rosuvastatina en dosis distintas de 20 mg en esta población de pacientes es limitada.

La dosis de 40 mg no debe administrarse a niños y adolescentes.

## Niños menores de 6 años

No se ha establecido la eficacia y seguridad del fármaco en niños menores de 6 años. En este sentido, el medicamento no se recomienda para el tratamiento de niños menores de 6 años.

## Pacientes de edad avanzada

Para pacientes mayores de 70 años, la dosis inicial recomendada del medicamento es de 5 mg.

## Pacientes con deterioro de la función renal

Para los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, no se requiere ningún cambio en la dieta posológica. Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (CC inferior a 60 ml/min), la dosis inicial recomendada del fármaco es de 5 mg. El uso del fármaco en una dosis de 40 mg está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, el uso del fármaco en cualquier dosis está contraindicado.

## Pacientes con deterioro de la función hepática

No se detectó un aumento de la concentración sistémica de rosuvastatina en pacientes con insuficiencia hepática con una puntuación igual o inferior a 7 en la escala de Child-Pugh. Sin embargo, se observó un aumento de la concentración sistémica en pacientes cuya condición se evaluó en 8 y 9 en la escala de Child-Pugh. En estos pacientes, se debe evaluar la función renal. No hay experiencia con el fármaco en pacientes con una puntuación superior a 9 en la escala de Child-Pugh. fase activa.

## Grupos étnicos

En los pacientes de la raza, es posible un aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina. La dosis inicial recomendada del fármaco para este grupo de pacientes es de 5 mg. El uso del fármaco a una dosis de 40 mg está contraindicado en estos pacientes.

#### Polimorfismo genético

Se sabe que algunos tipos de polimorfismo genético aumentan la exposición a la rosuvastatina. En pacientes con este tipo de polimorfismos genéticos, se recomienda una dosis diaria más baja de rosuvastatina.

#### Pacientes con predisposición a la miopatía

La dosis inicial recomendada es de 5 mg para pacientes con factores predisponentes al desarrollo de miopatía. El uso del medicamento a una dosis de 40 mg está contraindicado en estos pacientes.

#### Tratamiento concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ejemplo, OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida la rabdomiólisis) aumenta cuando la rosuvastatina se administra conjuntamente con medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de rosuvastatina debido a interacciones con estas proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina y ciertos inhibidores de la proteasa, incluidas las combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir (ver sección "Interacción con otros medicamentos" y "Precauciones"). Considere recetar medicamentos alternativos y, si es necesario, considere suspender la rosuvastatina. Cuando sea necesaria la administración concomitante de estos medicamentos con rosuvastatina, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos de la terapia concomitante, y se debe considerar el ajuste de la dosis de rosuvastatina.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

**Inhibidores de proteínas transportadoras:** La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (incluyendo OATP1B1 y BCRP). La administración concomitante de rosuvastatina con fármacos inhibidores de estas proteínas transportadoras puede conducir a un aumento de la concentración plasmática de rosuvastatina y a un aumento del riesgo de miopatía.

**Ciclosporina:** Con el uso concomitante de rosuvastatina y ciclosporina, el AUC de rosuvastatina fue aproximadamente 7 veces mayor que con la monoterapia con el fármaco en voluntarios sanos. La rosuvastatina está contraindicada en pacientes que reciben tratamiento concomitante con ciclosporina. El uso concomitante de rosuvastatina y ciclosporina no se acompañó de cambios en la concentración plasmática de ciclosporina.

**Inhibidores de la proteasa del VIH:** Aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, la administración concomitante de inhibidores de la proteasa puede dar lugar a aumentos significativos en las concentraciones de rosuvastatina. En un estudio farmacocinético del uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina y una combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de lopinavir/100 mg de ritonavir), se encontraron aumentos de aproximadamente tres y siete veces en el AUC y la C<sub>max</sub> en voluntarios sanos rosuvastatina, respectivamente. El uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa es posible después de que se toma la decisión de cambiar el régimen de dosificación de acuerdo con el aumento esperado en la exposición a rosuvastatina.

**Gemfibrozilo y otros agentes hipolipemiantes:** El uso concomitante de gemfibrozilo y rosuvastatina se acompañó de un aumento del doble en la C<sub>max</sub> y el AUC de rosuvastatina.

De acuerdo con los resultados de los estudios especiales de interacción farmacológica, es poco probable que se produzca una interacción farmacocinéticamente significativa con el fenofibrato, pero es posible una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, el fenofibrato,

otros fibratos y las dosis hipopatilizantes del ácido nicotínico (superiores a 1 g/día) aumentan el riesgo de miopatía cuando se utilizan concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, posiblemente debido al hecho de que pueden causar miopatía por separado. Administración de una dosis de 40 mg con el uso concomitante de fibratos. Con el tratamiento concomitante con fibratos, la dosis inicial de rosuvastatina debe ser de 5 mg.

Ezetimiba: El uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina y 10 mg de ezetimiba dio lugar a un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en pacientes con hipercolesterolemia. No se pueden excluir las interacciones farmacodinámicas entre rosuvastatina y ezetimiba que provoquen reacciones adversas.

Antiácidos: El uso concomitante de rosuvastatina y una suspensión de antiácidos que contiene hidróxido de aluminio o magnesio da como resultado una disminución en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina de aproximadamente el 50%. Este efecto se redujo con antiácidos 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha estudiado la importancia clínica de esta interacción.

Eritromicina: La coadministración de rosuvastatina y eritromicina dio lugar a una disminución del AUC y del  $C_{max}$  de rosuvastatina en un 20% y un 30%, respectivamente, lo que puede deberse a que la eritromicina aumenta el peristaltismo gastrointestinal.

Enzimas del citocromo P450: La rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las enzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato no proactivo para estas enzimas. No hay una interacción clínicamente significativa entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4) y el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4). La coadministración de rosuvastatina e itraconazol (un inhibidor del CYP3A4) aumenta el AUC de la rosuvastatina en un 28% (clínicamente insignificante). Por lo tanto, es poco probable que se produzca una interacción farmacológica asociada con el metabolismo del fármaco mediado por las isoenzimas del citocromo P450.

Interacciones farmacológicas que requieren un cambio en la pauta de dosificación de rosuvastatina (ver Tabla 1): La pauta de dosificación de rosuvastatina debe modificarse si es necesario utilizarla conjuntamente con medicamentos que aumenten la exposición a rosuvastatina. Si se espera un aumento de la exposición (AUC) de 2 veces o más, la dosis inicial de rosuvastatina debe ser de 5 mg una vez al día de modo que el AUC esperado de rosuvastatina no supere el de una dosis diaria de 40 mg tomada sin la administración concomitante de fármacos que interactúen con la rosuvastatina. Por ejemplo, la dosis diaria máxima de rosuvastatina cuando se toma con gemfibrozilo es de 20 mg (aumento de 1,9 veces en el AUC), con la combinación de ritonavir/atazanavir: 10 mg (aumento de 3,1 veces en el AUC).

**Tabla 1. Efecto de la terapia concomitante sobre la exposición a rosuvastatina (AUC, datos en orden descendente de valor), según los datos de ensayos clínicos publicados**

| Régimen terapéutico concomitante                          | Régimen de rosuvastatina    | Cambio en el AUC de ROSUVASTATINA |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| Ciclosporina 75 mg - 200 mg 2 veces al día, 6 meses       | 10 mg 1 vez al día, 10 días | Aumento de 7,1 veces              |
| Regorafenib 160 mg una vez al día, 14 días                | 5 mg dosis única            | Aumento de 3,8 veces              |
| Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día, 8 días | 10 mg dosis única           | Aumento de 3,1x                   |
| Velpatasvir 100 mg 1 vez al día                           | 10 mg dosis única           | Aumento de 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              | Aumento de 2,6 veces |
| Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg una vez al día, 11 días                                                     | 10 mg dosis única             | Aumento de 2,3 veces |
| Glecaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días                                                | 5 mg una vez al día, 7 días   | Aumento de 2,2 veces |
| Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días                                                     | 20 mg una vez al día, 7 días  | Aumento de 2,1 veces |
| Dosis de carga de clopidogrel 300 mg seguida de 75 mg después de 24 horas                                     | 20 mg dosis única             | Aumento de 2x        |
| Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días                                                                    | 80 mg dosis única             | Aumento de 1,9 veces |
| Eltrombopag 75 mg una vez al día, 5 días                                                                      | 10 mg dosis única             | Aumento de 1,6x      |
| Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días                                                      | 10 mg una vez al día, 7 días  | Aumento de 1,5x      |
| Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg dos veces al día, 11 días                                                  | 10 mg dosis única             | Aumento de 1,4x      |
| Dronedarona 400 mg 2 veces al día                                                                             | Sin datos                     | Aumento de 1,4x      |
| Itraconazol 200 mg una vez al día, 5 días                                                                     | 10 mg dosis única             | * Aumento de 1,4x    |
| Ezetimiba 10 mg una vez al día, 14 días                                                                       | 10 mg una vez al día, 14 días | * Aumento de 1,2x    |
| Fosamprenavir 700 mg/ ritonavir 100 mg 2 veces al día, 8 días                                                 | 10 mg dosis única             | Sin cambios          |
| Aleglitazar 0,3 mg, 7 días                                                                                    | 40 mg, 7 días                 | Sin cambios          |
| Silimarina 140 mg 3 veces al día, 5 días                                                                      | 10 mg dosis única             | Sin cambios          |
| Fenofibrato 67 mg 3 veces al día, 7 días                                                                      | 10 mg, 7 días                 | Sin cambios          |
| Rifampicina 450 mg una vez al día, 7 días                                                                     | 20 mg dosis única             | Sin cambios          |
| Ketoconazol 200 mg 2 veces al día, 7 días                                                                     | 80 mg dosis única             | Sin cambios          |
| Fluconazol 200 mg una vez al día, 11 días                                                                     | 80 mg dosis única             | Sin cambios          |
| Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días                                                                    | 80 mg dosis única             | Reducción del 20%    |
| Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días                                                                       | 20 mg dosis única             | Reducción del 47%    |

\* Se han realizado algunos estudios de interacción farmacológica utilizando diferentes dosis de rosuvastatina, y en la tabla se muestran los cambios más pronunciados en el AUC.

Antagonistas de la vitamina K: Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, iniciar el tratamiento o aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes que reciben antagonistas concomitantes de la vitamina K (por ejemplo, warfarina) puede dar lugar a un aumento del cociente internacional normalizado (INR). La interrupción o reducción de la dosis de rosuvastatina puede dar lugar a una disminución del INR.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva: El uso concomitante de rosuvastatina y anticonceptivos orales se asoció con un aumento del AUC de etinilestradiol y norgestrel en un 26% y un 34%, respectivamente. Los aumentos en las concentraciones plasmáticas de

estas hormonas deben tenerse en cuenta al seleccionar la dosis de anticonceptivos orales excluir la ocurrencia de tal efecto. Sin embargo, esta combinación de fármacos es ampliamente utilizada en ensayos clínicos y es tolerada satisfactoriamente por las mujeres.

Digoxina: No se espera ninguna interacción clínicamente relevante de la rosuvastatina con la digoxina.

Ácido fusídico: no se han estudiado las interacciones farmacológicas entre la rosuvastatina y el ácido fusídico. Al igual que con otras estatinas, se han notificado reacciones adversas musculoesqueléticas, incluida la rabdomiólisis (en algunos casos mortales), en la poscomercialización con el uso concomitante de rosuvastatina y ácido fusídico. El mecanismo de esta interacción (farmacodinámico y/o farmacocinético) aún no se conoce. incluso mortales) en pacientes que reciben esta combinación. En este sentido, no se recomienda el uso concomitante de rosuvastatina y ácido fusídico. Si es posible, se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento con rosuvastatina. Si no es posible interrumpir el tratamiento con rosuvastatina, el paciente debe ser monitoreado de cerca.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

La rosutatina está contraindicada para su uso durante el embarazo y la lactancia.

#### **Embarazo**

Las mujeres en edad reproductiva deben utilizar métodos anticonceptivos fiables y adecuados.

Debido a que el colesterol y otros productos de biosíntesis de colesterol son importantes para el desarrollo fetal, el riesgo potencial de inhibir la HMG-CoA reductasa supera los beneficios de la terapia farmacológica en mujeres embarazadas. Los estudios en animales sólo proporcionan datos limitados sobre la toxicidad para la reproducción. Si una mujer que toma rosuvastatina queda embarazada, el medicamento debe suspenderse de inmediato.

#### **Lactancia**

Se ha detectado rosuvastatina en la leche materna de ratas, no existen datos sobre la excreción de rosuvastatina en la leche materna humana.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se han realizado estudios sobre el efecto de la rosuvastatina en la capacidad para conducir vehículos y máquinas. Sin embargo, dadas las características farmacodinámicas del fármaco, se debe tener precaución al conducir u otros medios mecánicos (pueden producirse mareos durante el tratamiento con rosuvastatina).

### **Sobredosis:**

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de rosuvastatina. En caso de sobredosis, se recomienda un tratamiento sintomático y de soporte. Se debe monitorizar la función hepática y las concentraciones séricas de creatina quinasa. La eficacia de la hemodiálisis es poco probable.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: C10AA07

Grupo farmacoterapéutico: C: Sistema cardiovascular, C10: Agentes modificadores de lípidos; C10A: Agentes modificadores de lípidos: monodrogas; C10AA: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

La rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), una enzima que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal órgano diana para reducir el colesterol (CH) es el hígado.

La rosuvastatina aumenta el número de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la superficie de las células, lo que aumenta la absorción de LDL y el catabolismo. También inhibe la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en las células hepáticas, reduciendo así la cantidad total de LDL y VLDL.

La rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol LDL (LDL-C), colesterol total y triglicéridos (TG), aumenta el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y disminuye la apolipoproteína B (ApoB), no HDL-C, VLDL-C, y aumenta la apolipoproteína A-I (ApoA-I). La rosuvastatina reduce la proporción de LDL-C/HDL-C, C/HDL-C total y no HDL-C/HDL-C y ApoB/ApoA-I.

El efecto terapéutico se desarrolla dentro de 1 semana después del inicio del tratamiento, después de 2 semanas se logra el 90% del efecto máximo posible. El máximo efecto terapéutico generalmente se logra a la 4ª semana de tratamiento y se mantiene con la administración adicional del medicamento.

#### Eficacia clínica

La rosuvastatina es eficaz en pacientes adultos con hipercolesterolemia con o sin hipertrigliceridemia (independientemente de la raza, el sexo o la edad), incluidos los pacientes con diabetes mellitus e hipercolesterolemia familiar hereditaria.

De acuerdo con los resultados agrupados de los estudios de fase III, la rosuvastatina tiene un efecto clínico en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia de tipos IIa y IIb (nivel medio basal de LDL-C de alrededor de 4,8 mmol/L). En el 80% de los pacientes tratados con 10 mg de rosuvastatina, se cumplieron los objetivos de LDL-C establecidos por la Sociedad Europea para la Investigación de la Aterosclerosis (menos de 3 mmol/L).

En pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, la administración de rosuvastatina a dosis de 20 a 80 mg según el régimen de ajuste de dosis forzada mostró un efecto positivo sobre los parámetros lipídicos y sobre el logro del objetivo de tratamiento en todas las dosis tomadas. Después de la titulación de dosis de hasta 40 mg por día (12 semanas de tratamiento), el contenido de LDL-C disminuyó en un 53%. En el 33% de los pacientes, se alcanzaron los valores objetivo de LDL-C (menos de 3 mmol/L).

En los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, la administración de rosuvastatina a dosis de 20 a 40 mg según el régimen de ajuste de dosis forzada fue del 22%.

La rosuvastatina se caracteriza por un efecto aditivo sobre los niveles de triglicéridos (disminución) cuando se usa en combinación con fenofibrato y sobre los niveles de HDL-C (aumenta) cuando se usa en combinación con ácido nicotínico.

No se ha demostrado que la rosuvastatina prevenga las complicaciones relacionadas con los lípidos, como la enfermedad coronaria, ya que aún no se han completado los estudios relevantes de mortalidad y morbilidad con rosuvastatina.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

##### Absorción

La concentración plasmática máxima de rosuvastatina ( $C_{max}$ ) se alcanza 5 horas después de la administración oral, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 20%.

##### Distribución

La rosuvastatina es absorbida en gran medida por el hígado, que es el sitio principal de la síntesis de colesterol y el metabolismo del LDL-C. El volumen de distribución de rosuvastatina es de aproximadamente 134 L. Aproximadamente el 90% de la rosuvastatina está unida a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina.

## Metabolismo

La rosuvastatina experimenta un metabolismo limitado (aproximadamente el 10% de la dosis tomada). La rosuvastatina es un sustrato no central para el metabolismo de las enzimas del citocromo P450. El CYP2C9 es la principal isoenzima implicada en el metabolismo de la rosuvastatina, mientras que las isoenzimas CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 están implicadas en su metabolismo en menor medida. Los principales metabolitos identificados de la rosuvastatina son los metabolitos N-desmetilo y lactona. El N-desmetilo es aproximadamente un 50% menos activo que la rosuvastatina, mientras que los metabolitos de lactona se consideran clínicamente inactivos. Más del 90% de la actividad farmacológica para inhibir la HMG-CoA reductasa circulante es proporcionada por la rosuvastatina, el resto por sus metabolitos.

## Excreción

Alrededor del 90% de la dosis ingerida de rosuvastatina se excreta sin cambios en las heces (incluyendo la rosuvastatina absorbida y no absorbida) y el resto se excreta en la orina. Alrededor del 5% de la rosuvastatina se excreta sin cambios en la orina. La vida media plasmática ( $T_{1/2}$ ) es de 19 horas. La  $T_{1/2}$  no aumenta con el aumento de la dosis. El valor medio geométrico del aclaramiento de plasma es de aproximadamente 50 l/h (coeficiente de variación 21,7%). Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, un transportador de colesterol de membrana está implicado en la absorción de rosuvastatina por el hígado, que desempeña un papel importante en la eliminación hepática de rosuvastatina.

## Linealidad

La exposición sistémica a rosuvastatina aumenta en proporción a la dosis del fármaco. Los parámetros farmacocinéticos no cambian cuando el fármaco se toma varias veces al día.

## Propiedades farmacocinéticas en grupos de pacientes seleccionados

**Edad y sexo:** El sexo y la edad no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de rosuvastatina en adultos. La farmacocinética de rosuvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia hereditaria heterocigota fue similar a la de voluntarios adultos.

**Raza:** Se encontró un aumento de dos veces en la mediana del AUC (área bajo la curva de concentración-tiempo) y del  $C_{max}$  de rosuvastatina en pacientes mongoles (japoneses, chinos, filipinos, vietnamitas y coreanos) en comparación con los caucásicos; en los pacientes indios, se mostró un aumento de 1,3 veces en la mediana del AUC y el  $C_{max}$ . El análisis farmacocinético no reveló diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética entre caucásicos y negros.

**Pacientes con insuficiencia renal:** En estudios en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal, la insuficiencia renal leve a moderada no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina o su metabolito N-desmetilo. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (CK) <30 mL/min), la concentración plasmática de rosuvastatina fue 3 veces mayor y el N-desmetilo es 9 veces mayor que en voluntarios sanos. En los pacientes en hemodiálisis, la concentración plasmática de rosuvastatina fue aproximadamente un 50% mayor que en los voluntarios sanos.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** Los estudios en pacientes con insuficiencia hepática de diversa gravedad no mostraron un aumento en la exposición a la rosuvastatina en pacientes con una puntuación de Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, 2 pacientes con una puntuación de Child-Pugh de 8 y 9 mostraron un aumento de 2 veces en  $T_{1/2}$  en comparación con los pacientes con puntuaciones de Child-Pugh más bajas. Experiencia con el fármaco en pacientes con deterioro más grave de la función del hígado (más de 9 puntos en la escala de Child-Pugh) está ausente.

Pacientes pediátricos: En 2 estudios farmacocinéticos de rosuvastatina en niños con hipercolesterolemia heterocigota familiar de 10-17 años o 6-17 años (214 pacientes en total), la exposición a rosuvastatina en niños fue comparable o menor que en pacientes adultos.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 8 de abril de 2025.