

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rocilik 5 mg/100 mg cápsulas duras  
Rocilik 10 mg/100 mg cápsulas duras  
Rocilik 20 mg/100 mg cápsulas duras

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Rocilik 5 mg/100 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 5 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 100 mg de ácido acetilsalicílico

#### Rocilik 10 mg/100 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 100 mg de ácido acetilsalicílico

#### Rocilik 20 mg/100 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 100 mg de ácido acetilsalicílico

#### Excipiente(s) con efecto conocido

#### Rocilik 5 mg/100 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 24,63 mg de lactosa y 0,1 mg de lecitina de soja.

#### Rocilik 10 mg/100 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 49,25 mg de lactosa y 0,15 mg de lecitina de soja.

#### Rocilik 20 mg/100 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 98,50 mg de lactosa y 0,3 mg de lecitina de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

#### Rocilik 5 mg/100 mg cápsulas duras

Cápsulas de gelatina duras de tamaño 2, cuerpo opaco blanco y tapa opaca de color verde oscuro. Cada cápsula contiene un comprimido sin recubrimiento blanco o casi blanco, biconvexo, ovalado, de ácido acetilsalicílico y un comprimido recubierto con película marrón, biconvexo, redondo de 5 mg de rosuvastatina.

#### Rocilik 10 mg/100 mg cápsulas duras

Cápsulas de gelatina duras de tamaño 1 y con cuerpo opaco blanco con sobreimpresión negra "ASA 100" y tapa opaca verde claro con sobreimpresión negra "RSV 10". Cada cápsula contiene un comprimido sin recubrimiento blanco o casi blanco, biconvexo, ovalado, de ácido acetilsalicílico y un comprimido recubierto con película, marrón, biconvexo, redondo de 10 mg de rosuvastatina.

#### Rocilik 20 mg/100 mg cápsulas duras

Cápsulas de gelatina duras de tamaño 0, cuerpo opaco blanco con sobreimpresión negra "ASA 100" y tapa verde opaca con sobreimpresión negra "RSV 20". Cada cápsula contiene un comprimido sin recubrimiento blanco o casi blanco, biconvexo, ovalado, de ácido acetilsalicílico y dos comprimidos recubiertos con película, marrones, biconvexos y redondos de 10 mg de rosuvastatina.

### **4. DATOS CLÍNICOS**

#### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

Rocilik está indicado para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con los componentes individuales administrados concomitantemente a dosis terapéuticas equivalentes.

#### **4.2. Posología y forma de administración**

##### **Posología**

##### Adultos

La dosis recomendada de Rocilik es una cápsula por día.

Antes de cambiar a Rocilik los pacientes deben ser controlados con dosis estables de los componentes individuales tomados al mismo tiempo. La dosis de Rocilik debe basarse en las dosis de los componentes individuales de la combinación en el momento del cambio.

##### Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

##### Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

El uso de Rocilik en pacientes con insuficiencia renal grave está contraindicado para todas las dosis (ver sección 4.3 y sección 5.2).

##### Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

El uso de Rocilik en pacientes con insuficiencia hepática grave está contraindicado para todas las dosis (ver sección 4.3).

No hubo aumento en la exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes con puntuaciones en la escala de Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, se ha observado un aumento de la exposición sistémica en

pacientes con puntuaciones de 8 y 9 en la escala de Child-Pugh (ver sección 5.2). En estos pacientes se debe considerar una evaluación de la función renal (ver sección 4.4). No hay experiencia en pacientes con puntuaciones superiores a 9 en la escala de Child-Pugh. Rocilik está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

#### Diferencias étnicas

Se ha observado un aumento de la exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes de origen asiático (ver sección 5.2).

#### Polimorfismos genéticos

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 específicos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de rosuvastatina.

#### Tratamiento concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ejemplo, OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida la rhabdomiólisis) aumenta cuando se administra rosuvastatina concomitantemente con ciertos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina y ciertos inhibidores de la proteasa, incluidas combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y / o tipranavir; ver secciones 4.4 y 4.5). Siempre que sea posible, se deben considerar medicamentos alternativos y, si es necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con rosuvastatina. En las situaciones donde la administración conjunta de estos medicamentos con rosuvastatina es inevitable, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concurrente y los ajustes de dosis de rosuvastatina (ver sección 4.5).

Dosis más altas de ácido acetilsalicílico disminuyen los efectos de mejora de la rosuvastatina, por lo tanto, se deben evitar tomar dosis adicionales de ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rosuvastatina / ácido acetilsalicílico en niños y adolescentes menores de 18 años. No se recomienda el uso de rosuvastatina / ácido acetilsalicílico en pacientes menores de 18 años.

#### **Forma de administración**

Rocilik puede tomarse en cualquier momento del día y debe tomarse con alimentos. Las cápsulas deben tragarse con abundante líquido y no deben masticarse.

#### **4.3. Contraindicaciones**

##### Vinculadas al componente rosuvastatina:

- Hipersensibilidad a rosuvastatina
- Enfermedad hepática activa que incluye elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier elevación de las transaminasas séricas que exceda 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml / min).
- Miopatía
- Tratamiento concomitante de ciclosporina.

- Tratamiento concomitante con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver la sección 4.5)
- Embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilizan las medidas anticonceptivas adecuadas.

#### Vinculadas al componente de ácido acetilsalicílico:

- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico. Hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs); pacientes con asma, rinitis y pólipos nasales; pacientes con mastocitosis preexistente, en quienes el uso de ácido acetilsalicílico puede inducir reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento, hipotensión, taquicardia y vómitos).
- Úlcera péptica activa, o antecedentes de úlcera péptica recurrente y / o hemorragia gástrica / intestinal, u otros tipos de sangrado, como hemorragias cerebrovasculares.
- Diátesis hemorrágica, trastornos de la coagulación como la hemofilia y la trombocitopenia.
- Insuficiencia hepática o renal grave.
- Insuficiencia cardíaca grave no compensada.
- Metotrexato utilizado en dosis > 15 mg/semana (ver sección 4.5).
- Dosis > 100 mg de ácido acetilsalicílico/día durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).

#### Vinculadas a Rocilik

Hipersensibilidad a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1. Este medicamento contiene trazas de lecitina de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### **Rosuvastatina**

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). Rocilik 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.

#### Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante pruebas con 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 es mayor con la dosis de 40 mg.

#### Efectos del músculo esquelético

En pacientes tratados con rosuvastatina se han notificado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis y, especialmente con dosis > 20 mg. Se han notificado casos muy raros de rabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede excluir una interacción farmacodinámica (ver sección 4.5) y se debe tener precaución con el uso concomitante. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis asociada a rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

### *Medida de creatina quinasa*

La creatina quinasa (CK) no debe medirse después de un ejercicio extenuante o en presencia de una posible causa alternativa de aumento de la CK que pueda influir en la interpretación del resultado. Si los valores de CK están significativamente elevados al inicio del estudio ( $> 5xLSN$ ), se debe realizar de nuevo una prueba al cabo de 5 a 7 días para confirmar los resultados. Si la nueva prueba confirma los valores iniciales de CK  $> 5xLSN$ , no se deberá iniciar el tratamiento.

### *Antes de iniciar el tratamiento*

Rocilik, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, debe prescribirse con precaución en pacientes con factores de predisposición para miopatía / rabdomiólisis debido al componente rosuvastatina. Tales factores incluyen:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Historial de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- Abuso de alcohol
- Edad  $> 70$  años
- Situaciones en las que puede 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 ( $>5xLSN$ ) 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. Los niveles de CK deben medirse en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ( $> 5xLSN$ ) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son  $<5xLSN$ ), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el reestablecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor alternativo de la HMG-CoA reductasa 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. El MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina quinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

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 fibrótico, 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 concomitantemente con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina / ácido acetilsalicílico y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles de lípidos por el uso combinado de

Rocilik con fibratos o niacina debe sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. (Ver sección 4.5 y sección 4.8).

Rocilik no debe administrarse conjuntamente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que se considere esencial el uso de ácido fusídico, el tratamiento con la estatina debe suspenderse durante la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que estaban recibiendo ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Debe advertir al paciente que solicite ayuda médica inmediatamente si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad. El tratamiento con la estatina puede ser reintroducido siete días después de la toma de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales en las que se requiere la administración sistémica de ácido fusídico de manera prolongada, por ejemplo, en el tratamiento de infecciones graves, únicamente debe considerarse la necesidad de la coadministración de Rocilik y ácido fusídico caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Rocilik no debe emplearse en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p. ej., sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos graves; o convulsiones no controladas).

#### Reacciones adversas cutánea 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 Rocilik inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.

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

#### Efectos hepáticos

Al igual que con otros inhibidores de la reductasa HMG-CoA, Rocilik 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 del inicio del tratamiento con rosuvastatina. Rocilik debe suspenderse o la dosis de rosuvastatina debe reducirse si el nivel de transaminasas séricas es mayor de 3 veces el LSN.

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

#### Diferencias étnicas

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento en la exposición a rosuvastatina en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos (ver sección 4.2, 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 que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar las 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 rosuvastatina. (Ver secciones 4.2 y 4.5).

### Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo (ver sección 4.8). Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado una enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

### Diabetes mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Sin embargo, este riesgo está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y, por lo tanto, no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol / l, IMC > 30 kg / m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deben ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las pautas nacionales.

En el estudio JUPITER, la frecuencia global notificada de la diabetes mellitus fue de 2,8% en rosuvastatina y 2,3% en placebo, principalmente en pacientes con un nivel de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol / l.

### Población pediátrica

El estudio del crecimiento lineal (altura), peso, IMC (índice de masa corporal) y las características secundarias de la madurez sexual, según los estadios de Tanner en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad tratados con rosuvastatina está limitado a un período de dos años. En un estudio de dos años de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, el peso, el IMC o madurez sexual (

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

### Ácido acetilsalicílico (AAS)

No se recomienda el tratamiento concomitante con anticoagulantes (derivados de cumarina, heparina) y generalmente debe evitarse. En el caso de que se considere necesario el uso simultáneo, este deberá realizarse con una monitorización frecuente del Índice Internacional de Normalización (IIN) y se debe advertir al paciente de posibles signos de sangrado, especialmente en el tracto gastrointestinal.

Se debe tener precaución en pacientes con hipersensibilidad a otros analgésicos / antiinflamatorios / antirreumáticos u otras sustancias alergénicas (ver sección 4.3). También es necesaria una estrecha



supervisión médica en caso de pacientes con alergias preexistentes (por ejemplo, piel, prurito, urticaria), asma, fiebre del heno, mucosa nasal inflamada (pólipos nasales) o enfermedad respiratoria crónica.

Los pacientes con antecedentes de úlcera gastrointestinal y / o hemorragias gastrointestinales deben evitar el uso de AAS (ya que puede causar irritación y sangrado de la mucosa gástrica).

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática (dado que el AAS se metaboliza principalmente a través del hígado), (ver secciones 4.3 y 5.2). Deben realizarse habitualmente pruebas de la función hepática en pacientes que presenten insuficiencia hepática leve o moderada.

En pacientes con insuficiencia renal o con problemas de circulación cardiovascular (p. ej., enfermedad vascular renal, insuficiencia cardíaca congestiva, depleción del volumen plasmático, cirugía mayor, sepsis o eventos hemorrágicos importantes): el ácido acetilsalicílico puede aumentar aún más el riesgo de insuficiencia renal o fallo renal agudo. El ácido acetilsalicílico debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada (si es grave su uso está contraindicado), o en pacientes que estén deshidratados, ya que el uso de AINEs puede producir un deterioro de la función renal.

No se recomienda la administración concomitante de este principio activo con agentes uricosúricos como benzbromarona, probenecid, sulfinpirazona (ver sección 4.5).

En raras ocasiones se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo el síndrome de Steven-Johnson, asociadas al uso de ácido acetilsalicílico (ver sección 4.8). Rocilik debe ser suspendido tras la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de mucosas o algún otro signo de hipersensibilidad.

AAS debe usarse con precaución en casos de sangrado menstrual muy grave.

Es preferible suspender la administración de AAS antes de una intervención quirúrgica (incluyendo la extracción dental) debido al riesgo de un tiempo de sangrado prolongado o un agravamiento del sangrado. La duración de la interrupción del tratamiento debe determinarse caso por caso, pero generalmente será de una semana.

Existe una posible asociación entre AAS y el síndrome de Reye cuando se administra a niños. El síndrome de Reye es una enfermedad muy rara, que afecta el cerebro y el hígado, y puede ser fatal. Rocilik no debe administrarse a niños o adolescentes (ver sección 4.2).

En pacientes con deficiencia grave de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: el ácido acetilsalicílico puede inducir hemólisis o anemia hemolítica. Los factores que pueden aumentar el riesgo de hemólisis son, por ejemplo, dosis altas, fiebre o infecciones agudas.

El alcohol puede aumentar el riesgo de lesiones gastrointestinales cuando se toma con AAS. Se debe aconsejar a los pacientes sobre los riesgos de lesiones gastrointestinales y sangrado mientras toman rosuvastatina más AAS con alcohol, especialmente si el consumo de alcohol es crónico o abundante.

### **Rocilik 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.

### **Rocilik contiene lecitina de soja**



Este medicamento contiene trazas de lecitina de soja, que puede contener aceite de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja (ver sección 4.3).

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Vinculado al componente rosuvastatina

###### Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina

*Inhibidores de proteínas transportadoras:* la rosuvastatina es un sustrato para 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 secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla 1).

*Ciclosporina:* durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores de AUC de rosuvastatina fueron como media, 7 veces superiores a los observados en voluntarios sanos (ver Tabla 1). Rosuvastatina está contraindicada en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (ver sección 4.3). La administración concomitante de rosuvastatina y ciclosporina no afectó a las concentraciones plasmáticas 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 rosuvastatina de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y  $C_{max}$ . 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 rosuvastatina (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla 1).

*Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores de lípidos (colesterol):* la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la  $C_{max}$  y el AUC de 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. Gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis reductoras de lípidos (mayores o igual a 1 g / día) de niacina (ácido nicotínico) aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos.

*Ezetimiba:* el uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina y 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 efectos adversos, entre Rocilik 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 rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

**Eritromicina:** el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% en el AUC y una disminución del 30% en la  $C_{max}$  de la rosuvastatina. Esta interacción puede ser causada por un incremento de la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

**Enzimas del citocromo P450:** Los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que la rosuvastatina no es un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas.

Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente relevantes entre rosuvastatina y fluconazol (un inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4) o ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

**Ticagrelor:** Ticagrelor puede causar insuficiencia renal y puede afectar la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. En algunos casos, la coadministración de ticagrelor y rosuvastatina dio lugar a una disminución de la función renal, aumento del nivel de CPK y rabdomiólisis. Se recomienda controlar la función renal y la CPK mientras se toma ticagrelor y rosuvastatina de forma concomitante.

**Interacciones que precisan ajustes posológicos de rosuvastatina (ver también la Tabla 1):** Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a rosuvastatina, debe ajustarse las 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 de 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 de tener cuidado si la dosis de rosuvastatina es mayor de 20 mg.

| Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados de forma conjunta en relación con la exposición a la rosuvastatina (AUC; en orden de magnitud descendente) en los ensayos clínicos publicados |                                      |   |
|---|--------------------------------------|---|
| <b>Aumento del AUC de la rosuvastatina 2 veces o mayor de 2 veces</b>   |                                      |   |
| <b>Posología del medicamento con el que interacciona</b>  | <b>Posología de la rosuvastatina</b> | <b>Variación del AUC de rosuvastatina</b> |
| Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días   | 100 mg dosis única                   | ↑ 7,39-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                                |
| Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día  | 10 mg, dosis única                   | ↑ 2,7-veces                                |
| Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/<br>Ritonavir 100 mg una vez al día/<br>dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días | 5 mg, dosis única                    | ↑ 2,6-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   | 5 mg 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                                |
| Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas   | 20 mg, dosis única                   | ↑ 2 veces                                  |
| Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días  | 80 mg, dosis única                   | ↑ 1,9 veces                                |
| <b>Aumento del AUC de la rosuvastatina menos de 2 veces</b>   |                                      |  |
| <b>Posología del medicamento con el que interacciona</b>  | <b>Posología de la rosuvastatina</b> | <b>Variación del AUC de rosuvastatina*</b> |
| 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                                |
| Dronedrona 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 **                             |
| <b>Sin cambios en el AUC de la rosuvastatina</b>  |                                      |  |
| <b>Posología del medicamento con el que interacciona</b>  | <b>Posología de la rosuvastatina</b> | <b>Variación del AUC de rosuvastatina*</b> |
| Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 8 días  | 10 mg, dosis única                   | ↔  |
| Aleglitazar 0,3 mg, 7 días  | 40 mg, 7 días                        | ↔  |
| Silimarina 140 mg 3 veces al día, 5 días  | 10 mg, dosis única                   | ↔  |
| Fenofibrato 67 mg 3 veces al día, 7 días  | 10 mg, 7 días                        | ↔  |
| Rifampicina 450 mg 1 vez al día, 7 días   | 20 mg, dosis única                   | ↔  |
| Ketoconazol 200 mg 2 veces al día, 7 días   | 80 mg, dosis única                   | ↔  |
| Fluconazol 200 mg 1 vez al día, 11 días   | 80 mg, dosis única                   | ↔  |
| <b>Disminución en el AUC de la rosuvastatina</b>  |                                      |  |
| <b>Posología del medicamento con el que interacciona</b>  | <b>Posología de la rosuvastatina</b> | <b>Variación del AUC de rosuvastatina*</b> |

|  |                    |       |
|--|--------------------|-------|
| 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% |
| <p>*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 “↓”.</p> <p>**Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa.</p> <p>AUC = área bajo la curva</p> |                    |       |

### Efecto de la rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

*Antagonistas de la vitamina K:* al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente 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 puede resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

*Anticonceptivos orales / terapia hormonal sustitutiva (THS):* el uso concomitante 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, puede verse incrementado por la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámico, farmacocinético, o ambos) es desconocido. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es inevitable, deberá suspenderse el tratamiento con rosuvastatina mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Ver también sección 4.4.

### Vinculado al componente ácido acetilsalicílico

El uso de varios inhibidores de la agregación plaquetaria, como AAS, AINEs, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, aumenta el riesgo de hemorragia, así como su combinación con heparina y sus derivados (hirudina, fondaparinux), anticoagulantes orales y trombolíticos. Los parámetros clínicos y biológicos de la hemostasia deben controlarse regularmente en pacientes a punto de recibir tratamiento trombolítico.

### Combinaciones contraindicadas

*Metotrexato (utilizado en dosis > 15 mg / semana):* la administración concomitante de los medicamentos metotrexato y AAS, disminuyen el aclaramiento renal de metotrexato, aumentando por tanto su toxicidad hematológica. Por lo tanto, el uso concomitante de metotrexato con Rocilik está contraindicado (ver sección 4.3).

#### Asociaciones no recomendadas

*Agentes uricosúricos (benzbromarona, probenecid y sulfinpirazona):* efecto reducido de la excreción de ácido úrico por la competencia de la eliminación del ácido úrico tubular renal.

Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Rocilik con agentes uricosúricos (ver sección 4.4).

*Ácido valproico:* mayor riesgo de efectos adversos debido al desplazamiento de su unión a las proteínas plasmáticas por salicilatos.

#### Combinaciones que requieren precauciones de uso.

*Anticoagulantes p.ej. derivados de cumarina, heparina, warfarina*

Riesgo aumentado de sangrado debido a inhibición de la función plaquetaria, daño de la mucosa duodenal y desplazamiento de anticoagulantes orales de sus lugares de unión a proteínas plasmáticas. El tiempo de sangrado debe ser vigilado (ver sección 4.4).

*Agentes antiplaquetarios (p.ej. clopidogrel y dipiridamol) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs; tales como sertralina o paroxetina)*

Aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).

*Antidiabéticos p.ej. sulfonilureas:* Los salicilatos pueden aumentar el efecto hipoglucémico de los antidiabéticos.

*Digoxina y litio:* El ácido acetilsalicílico reduce la excreción renal de digoxina y litio, produciendo un aumento de sus concentraciones plasmáticas. Se recomienda la monitorización de las concentraciones plasmáticas de digoxina y litio cuando se inicia y cuando finaliza el tratamiento con ácido acetilsalicílico. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

*Diuréticos y antihipertensivos:*

Los AINEs pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los diuréticos y otros agentes antihipertensivos. La presión arterial debe ser supervisada.

Como ocurre con otros AINEs, la administración concomitante con inhibidores de la ECA aumenta el riesgo de insuficiencia renal aguda.

Diuréticos: riesgo de fallo renal agudo debido a filtración glomerular disminuida debida a la síntesis disminuida de prostaglandinas a nivel renal. En el caso de que se administre de forma simultánea AAS y un diurético, se recomienda la hidratación del paciente y monitorización de la función renal.

*Inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida)*

Puede producir acidosis grave y aumento de la toxicidad en el sistema nervioso central.

*Glucocorticosteroides sistémicos:* la administración concomitante de AAS con corticoides (excepto la hidrocortisona utilizada como terapia de sustitución en la enfermedad de Addison): aumenta el riesgo de efectos adversos gastrointestinales (ver sección 4.4).

*Metotrexato utilizado en dosis inferiores a 15 mg / semana:* la administración concomitante de los medicamentos metotrexato y AAS, disminuyen el aclaramiento renal de metotrexato, aumentando por tanto su toxicidad hematológica. Durante las primeras semanas del tratamiento combinado deben realizarse hemogramas semanales y también un mayor seguimiento de la función renal por si hay presencia de insuficiencia renal incluso leve, al igual que en los pacientes de edad avanzada.

*Heparina utilizada en dosis curativas o en pacientes de edad avanzada:* cuando AAS se administra de forma concomitante con heparina en dosis curativas o en pacientes de edad avanzada, existe un mayor riesgo de hemorragia. Se debe realizar una estrecha monitorización del INR, el aPTT y/o el tiempo de sangrado en el caso de la administración concomitante de ambos fármacos (ver sección 4.4).

*Metamizol:* Metamizol puede reducir el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetilsalicílico si se administra concomitantemente. Por consiguiente, esta combinación se debe usar con precaución en pacientes que están tomando dosis bajas de ácido acetilsalicílico como cardioprotector.

#### Combinaciones a tener en cuenta

*AINEs:* aumento del riesgo de hemorragia, de daño en la mucosa gastrointestinal y prolongación del tiempo de sangrado.

*Antiácidos:* los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de AAS al alcalinizar la orina.

#### *Ciclosporina, tacrolimus*

El uso concomitante de AINEs y ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina y tacrolimus. La función renal debe ser monitorizada en caso de uso concomitante de estos agentes y ácido acetilsalicílico.

#### *Valproato*

Se ha notificado que el ácido acetilsalicílico disminuye la unión de valproato a albúmina sérica, de ese modo aumentan sus concentraciones plasmáticas en forma libre en el estado estacionario.

*Alcohol:* además de su propio daño en la mucosa gastrointestinal aumenta la prolongación del tiempo de sangrado.

#### *Ibuprofeno*

Datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando ambos se administran concomitantemente. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica, implica que no se pueden establecer conclusiones sólidas acerca del uso habitual de ibuprofeno. No se considera probable que haya ningún efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Rocilik está contraindicado en el embarazo y la lactancia (ver sección 4.3).

#### Embarazo

##### **Rosuvastatina**

Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas apropiadas. Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial

de inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de toxicidad reproductiva de rosuvastatina (ver sección 5.3). Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento de este medicamento, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

### **Ácido acetilsalicílico**

No existen evidencias de seguridad del ácido acetilsalicílico durante el embarazo en humanos. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o el desarrollo embrionario / fetal.

Los datos de estudios epidemiológicos sugieren que existe un incremento del riesgo de aborto espontáneo, malformaciones cardíacas y gastrosquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al comienzo del embarazo.

La experiencia previa del uso de AAS en mujeres embarazadas a dosis diarias de entre 50 y 150 mg durante el segundo y tercer trimestre no muestra evidencia de tocólisis, mayor tendencia al sangrado o un cierre prematuro del conducto arterioso.

En estudios con animales, se observó toxicidad reproductiva a altas dosis de ácido acetilsalicílico (ver sección 5.3).

### Lactancia

La administración de Rocilik está contraindicada durante la lactancia materna.

Rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No hay datos con respecto a la excreción en la leche en humanos (ver sección 4.3).

Pequeñas cantidades de ácido acetilsalicílico y sus productos de degradación también se excretan en la leche materna.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Rocilik puede tener una influencia pequeña o moderada en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

No se han realizado estudios para determinar el efecto de rosuvastatina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, según sus propiedades farmacodinámicas, es poco probable que la rosuvastatina afecte esta capacidad. Al conducir vehículos u operar máquinas, se debe tener en cuenta que pueden producirse mareos durante el tratamiento.

El ácido acetilsalicílico no influye en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas se agrupan según la clasificación de órganos y sistemas. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las frecuencias se definen como:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1 / 1.000$  a  $<1/100$ )



- Raras ( $\geq 1 / 10.000$  a  $<1 / 1.000$ )
- Muy raras ( $<1 / 10.000$ )
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Lista tabulada de reacciones adversas

| MedDRA<br>Clase órgano sistema                  | Reacciones adversas   | Frecuencia    |                        |
|---|---|---------------|------------------------|
|   |   | Rosuvastatina | Ácido acetilsalicílico |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Sangrado como sangrado nasal, sangrado gingival, equimosis o sangrado en el tracto urogenital con una posible prolongación del tiempo de coagulación. Los síntomas pueden persistir durante un periodo de 4-8 días tras la interrupción del tratamiento con ácido acetilsalicílico.<br><br>Como resultado puede haber un incremento del riesgo de hemorragia durante operaciones quirúrgicas. | -             | Frecuentes             |
|   | Sangrado intracraneal, sangre en la orina   | -             | Poco frecuente         |
|   | Sangrado grave, como hemorragia cerebral, particularmente en pacientes con presión arterial alta no compensada y / o tratamiento concomitante con anticoagulantes, que pueden ser potencialmente mortales en casos individuales, trombocitopenia, granulocitosis y anemia aplásica  | -             | Raras                  |
|   | Trombocitopenia   | Rara          | -                      |
|   | Hemólisis y anemia hemolítica en pacientes con deficiencia grave de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.   | -             | Frecuencia no conocida |
| Trastornos del sistema inmunológico             | Reacciones de hipersensibilidad de la piel, el tracto respiratorio, el tracto gastrointestinal y el sistema cardiovascular, especialmente en pacientes con asma. Los posibles síntomas son: presión arterial baja, ataques de disnea, rinitis, congestión nasal, shock anafiláctico o edema de Quincke.   | -             | Raras                  |
|   | Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema  | Raras         | -                      |

|   |  |                        |                        |
|---|--|------------------------|------------------------|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición        | Hipoglucemia   | -                      | Muy rara               |
|   | Reducción de la excreción de ácido úrico que conduce a ataques de gota en pacientes susceptibles | -                      | Muy rara               |
| Trastornos endocrinos                               | Diabetes mellitus <sup>1</sup>   | Frecuentes             | -                      |
| Trastornos psiquiátricos                            | Depresión  | Frecuencia no conocida | -                      |
|   | Confusión mental   | -                      | Rara                   |
| Trastornos del sistema nervioso                     | Mareos, dolor de cabeza  | Frecuentes             | Raras                  |
|   | Discapacidad auditiva  | -                      | Rara                   |
|   | Polineuropatía, pérdida de memoria   | Muy raras              | -                      |
|   | Neuropatía periférica, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas)                 | Frecuencia no conocida | -                      |
|   | Vértigo  | -                      | Frecuencia no conocida |
|   | Miastenia grave  | Frecuencia no conocida |                        |
| Trastornos oculares                                 | Miastenia ocular   | Frecuencia no conocida |                        |
| Trastornos del oído y del laberinto                 | Tinnitus   | -                      | Rara                   |
|   | Capacidad reducida de oír  | -                      | Frecuencia no conocida |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Tos, disnea  | Frecuencia no conocida | -                      |
|   | Rinitis, disnea.   | -                      | Poco frecuentes        |
|   | Broncoespasmo, ataques de asma.  | -                      | Raras                  |
| Trastornos gastrointestinales                       | Dispepsia, vómitos, pérdida de sangre menor del tracto gastrointestinal (micro sangrado)         | -                      | Frecuente              |
|   | Dolor abdominal  | Frecuente              | Frecuente              |
|   | Nausea   | Frecuente              | Frecuente              |
|   | Estreñimiento  | Frecuente              | -                      |
|   | Pancreatitis   | Rara                   | -                      |
|   | Diarrea  | Frecuencia no conocida | Frecuente              |
|   | Úlceras gastrointestinales, que en casos muy raros pueden provocar perforación                   | -                      | Poco frecuentes        |

|  |  |                        |                        |
|--|--|------------------------|------------------------|
|  | Hemorragia gastrointestinal. La anemia por deficiencia de hierro debido a pérdidas de sangre oculta del tracto gastrointestinal puede ocurrir después del uso a largo plazo de ácido acetilsalicílico 100 mg | -                      | Poco frecuente         |
|  | Inflamación gastrointestinal   | -                      | Poco frecuente         |
| Trastornos hepatobiliares                              | Hepatitis  | Muy rara               | -                      |
|  | Ictericia  | Muy rara               | -                      |
|  | Aumento de las transaminasas hepáticas   | Rara                   | -                      |
|  | Valores elevados de la función hepática  | -                      | Muy raras              |
|  | Insuficiencia hepática.  | -                      | Frecuencia no conocida |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          | Reacciones cutáneas  | -                      | Poco frecuente         |
|  | Erupción   | Poco frecuente         | -                      |
|  | Prurito  | Poco frecuente         | -                      |
|  | Urticaria  | Poco frecuente         | Poco frecuente         |
|  | Síndrome de Stevens-Johnson  | Frecuencia no conocida | Raras                  |
|  | Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)   | Frecuencia no conocida | -                      |
|  | Síndrome de Lyell, púrpura, eritema nodoso y eritema multiforme  | -                      | Raras                  |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Mialgia  | Frecuente              | -                      |
|  | Miopatía (incluida miositis), rabdomiólisis, síndrome tipo lupus, rotura muscular.   | Raras                  | -                      |
|  | Artralgia  | Muy rara               | -                      |
|  | Miopatía necrotizante inmunomediada  | Frecuencia no conocida | -                      |
|  | Trastornos tendinosos, a veces complicados por ruptura   | Frecuencia no conocida | -                      |
| Trastornos renales y urinarios                         | Función renal alterada e insuficiencia renal aguda   | -                      | Muy raras              |
|  | Hematuria  | Muy rara               | -                      |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama        | Ginecomastia   | Muy rara               | -                      |
|  | Menorragia   | -                      | Raras                  |
| Trastornos generales y                                 | Astenia  | Frecuente              | -                      |

|  |       |                        |   |
|--|-------|------------------------|---|
| alteraciones en el lugar de administración | Edema | Frecuencia no conocida | - |
|--|-------|------------------------|---|

<sup>1</sup> La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas  $\geq 5,6$  mmol / l, IMC  $> 30$  kg / m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión).

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a depender de la dosis.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

*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 espontáneamente al continuar con el tratamiento. La revisión de los datos de los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización hasta la fecha no ha identificado una asociación causal 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 del músculo esquelético:* se han notificado efectos sobre el músculo esquelético, por ejemplo, casos de mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, raramente, rabdomiólisis con sin fallo renal agudo en pacientes tratados con rosuvastatina con todas las dosis y en particular con dosis superiores a 20 mg.

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados ( $> 5xULN$ ), se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

*Efectos hepáticos:* Al igual que 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 rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

Se han informado los siguientes eventos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con terapia a largo plazo (ver sección 4.4)

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

#### 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: <https://www.notificaram.es>.

## 4.9. Sobredosis

### Síntomas

#### **Rosuvastatina**

Hasta la fecha, la experiencia con sobredosis de rosuvastatina ha sido limitada.

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis. El paciente debe ser tratado sintomáticamente y se deben establecer medidas de soporte según sea necesario. Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. Es poco probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

#### **Ácido acetilsalicílico**

La sobredosis es poco probable debido al bajo nivel de AAS en Rocilik. Sin embargo, la intoxicación (sobredosis accidental) puede presentarse en niños muy pequeños o a sobredosis terapéutica en pacientes de edad avanzada. Los siguientes síntomas están asociados con intoxicación moderada: mareos, dolor de cabeza, zumbido de los oídos, confusión y signos gastrointestinales (náuseas, vómitos y dolor gástrico). Con una intoxicación grave, se producen alteraciones graves del equilibrio ácido-base. La hiperventilación inicial conduce a alcalosis respiratoria. Posteriormente se produce una acidosis respiratoria como resultado de un efecto supresor en el centro respiratorio. Se presenta también una acidosis metabólica debido a la presencia de salicilato. A menudo no se observan síntomas en los niños más pequeños hasta que han alcanzado un estadio avanzado de la intoxicación, por lo que generalmente se encuentran en la fase de acidosis metabólica.

También se pueden producir los siguientes síntomas: hipertermia y transpiración, que provocan deshidratación, inquietud, convulsiones, alucinaciones e hipoglucemia. La depresión del sistema nervioso puede provocar coma, colapso cardiovascular y paro respiratorio. La dosis letal de AAS es de 25-30 gramos. Las concentraciones de salicilato en plasma superiores a 300 mg / l (1,67 mmol / l) sugieren intoxicación.

### Tratamiento

Si se produce una sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Rocilik y se debe proporcionar tratamiento de soporte y sintomático.

Si se ha ingerido una dosis tóxica, es necesario el ingreso del paciente en un hospital. En caso de intoxicación moderada, se debe intentar inducir el vómito; si esto falla, puede realizarse un lavado gástrico. Acto seguido administrar carbón activado (adsorbente) y sulfato de sodio (laxante). Está indicada la diuresis alcalina forzada (250 mmol de NaHCO<sub>3</sub> durante 3 horas) mientras se controla el pH de la orina. Puede precisarse la realización de hemodiálisis en caso de la intoxicación grave. Se debe controlar la función hepática y los niveles de CK.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la HMG CoA reductasa, otras combinaciones, código ATC: C10BX05.

### Rosuvastatina

La rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de la velocidad 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 de 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 de VLDL y LDL.

La rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL el colesterol total y los triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C-noHDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA-I. La rosuvastatina también reduce los cocientes de C-LDL/ C-HDL, c-total / C-HDL y C-no HDL/ C-HDL y ApoB / ApoA-I.

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

### Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico inhibe irreversiblemente la agregación plaquetaria. Este efecto sobre las plaquetas se debe a la acetilación de la ciclooxygenasa. Esto inhibe irreversiblemente la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub> (una agregación plaquetaria que promueve una prostaglandina vasoconstrictora) en las plaquetas. Este efecto es permanente y generalmente dura toda la vida útil de 8 días de una plaqueta.

Paradójicamente, el ácido acetilsalicílico también inhibe la síntesis de prostaciclina (una agregación plaquetaria inhibidora de prostaglandina pero con efectos vasodilatadores) en las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Este efecto es temporal.

Tan pronto como el ácido acetilsalicílico ha sido eliminado de la sangre, las células endoteliales nucleadas sintetizan nuevamente la prostaciclina.

Como resultado, una sola dosis diaria baja de ácido acetilsalicílico (<100 mg / día) da como resultado la inhibición del tromboxano A<sub>2</sub> en las plaquetas sin afectar considerablemente la síntesis de prostaciclina.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Rocilik en todos los subgrupos de la población pediátrica en la indicación aprobada (consulte la sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción, distribución.

#### *Rosuvastatina*

Las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 20%. 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 rosuvastatina es de aproximadamente 134 litros. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

#### *Ácido acetilsalicílico*

Después de la administración oral, AAS se absorbe rápidamente en la parte proximal del intestino delgado. La concentración plasmática máxima se alcanza después de 0,5-2 horas. Sin embargo, una proporción significativa de la dosis se hidroliza en la pared gástrica durante la absorción. La absorción de AAS es generalmente rápida y completa después de la administración oral. Los alimentos disminuyen la velocidad, pero no el grado de absorción del ácido acetilsalicílico. El volumen de distribución de AAS es de aproximadamente 0,20 l / kg de peso corporal. El primer producto de conversión formado a partir de AAS, el ácido salicílico se une a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, con un valor normal de unión de 90%. El ácido salicílico se difunde lentamente en el fluido sinovial, cruza la barrera placentaria y pasa a la leche materna.

### Biotransformación, eliminación.

#### *Rosuvastatina*

La rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios de metabolismo *in vitro* realizados en hepatocitos humanos indican que la rosuvastatina no es un buen sustrato de metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3A4 y 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

Aproximadamente un 90% de la dosis de 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 20 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es de aproximadamente 50 litros / hora (coeficiente de variación del 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 rosuvastatina.

#### *Ácido acetilsalicílico*

El AAS se metaboliza por hidrólisis principalmente en ácido salicílico con una vida media de aproximadamente 15-20 minutos.

El ácido salicílico se metaboliza en conjugados de glicina, ácido glucorónico y trazas de ácido gentisínico. A dosis terapéuticas más altas, la capacidad de conversión del ácido salicílico ya se ha excedido y la farmacocinética no es lineal. Esto conduce a una prolongación aparente de la vida media de eliminación del ácido salicílico de unas pocas horas a aproximadamente 24 horas.

La excreción es principalmente a través de los riñones.

La reabsorción tubular de ácido salicílico depende del pH. Al alcalinizar la orina, la proporción de ácido salicílico inalterado en la excreción aumenta aproximadamente de un 10% a un 80%.

### Linealidad / no linealidad

La exposición sistémica a la rosuvastatina aumenta en proporción a la dosis. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de múltiples dosis diarias.

### Poblaciones especiales:

#### Edad y sexo



La edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos. Los datos de farmacocinética de rosuvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica fueron similares a los de los voluntarios adultos

### Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC medio y en la C<sub>max</sub> en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, filipinos, 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<sub>max</sub>. Un análisis farmacocinético de la población no mostró ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética entre pacientes caucásicos 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 (ClCr < 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 al menos dos veces la de los pacientes con puntuaciones más bajas 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) y / o ABCG2 (BCRP) existe un riesgo de exposición aumentada a rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA están asociados 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.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

### Rosuvastatina

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.

### Ácido acetilsalicílico

El perfil de seguridad preclínico del ácido acetilsalicílico está bien documentado. En estudios en animales, los salicilatos no han mostrado ninguna otra lesión en órganos además del daño renal. El ácido acetilsalicílico ha sido ampliamente investigado en busca de posibles efectos mutagénicos y cancerígenos y no se ha determinado ninguna evidencia relevante en este aspecto. Se ha informado que los salicilatos tienen efectos teratogénicos en varias especies animales (como malformación cardíaca y esquelética, gastrosquisis). En la descendencia expuesta durante la gestación se ha descrito alteraciones en la implantación, efectos embriotóxicos y fetotóxicos y alteraciones de la capacidad de aprendizaje en la descendencia de los animales expuestos a los salicilatos en el periodo prenatal.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### *Comprimido recubierto con rosuvastatina*

##### Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Óxido de magnesio pesado  
Crospovidona  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato magnésico

##### Recubrimiento

Poli(alcohol vinílico)  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Lecitina de soja  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Goma de xantano  
Óxido de hierro negro (E172)

#### *Comprimido con ácido acetilsalicílico:*

Celulosa microcristalina  
Almidón de maíz  
Sílice coloidal anhidra  
Ácido esteárico

#### *Cubierta de la cápsula:*

Gelatina  
Dióxido de titanio (E 171)  
Indigotina (E 132)  
Óxido de hierro amarillo (E 172)

*Tinta negra:*

Goma laca shellac

Propilenglicol

Solución fuerte de amoníaco

Óxido de hierro negro (E 172)

Hidróxido potásico

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster Poliamida-Aluminio-PVC (laminado) y lamina de papel de aluminio: 30 cápsulas en una caja.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Kern Pharma, S.L.

Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II

08228 Terrassa - Barcelona

España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Rocilik 5 mg/100 mg cápsulas duras, 87238

Rocilik 10 mg/100 mg cápsulas duras, 87236

Rocilik 20 mg/100 mg cápsulas duras, 87237

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

Mayo 2022

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

05/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es>)