

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Roasax 5 mg/100 mg: cada cápsula dura contiene 5 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 100 mg de ácido acetilsalicílico.

Roasax 10 mg/100 mg: cada cápsula dura contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 100 mg de ácido acetilsalicílico.

Roasax 20 mg/100 mg: cada cápsula dura contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 100 mg de ácido acetilsalicílico.

#### Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula dura de 5 mg/100 mg contiene 25,92 mg de lactosa monohidrato, ver sección 4.4.

Cada cápsula dura de 10 mg/100 mg contiene 51,84 mg de lactosa monohidrato, ver sección 4.4.

Cada cápsula dura de 20 mg/100 mg contiene 103,68 mg de lactosa monohidrato, ver sección 4.4.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Roasax 5 mg/100 mg: cápsulas de gelatina dura de tamaño 2 y cuerpo opaco blanco y tapa opaca verde oscuro. Cada cápsula contiene un comprimido no recubierto blanco o casi blanco, biconvexo y ovalado de ácido acetilsalicílico y un comprimido recubierto, marrón, biconvexo y redondo con 5 mg de rosuvastatina.

Roasax 10 mg/100 mg: cápsulas de gelatina dura de tamaño 1 y cuerpo opaco blanco con sobreimpresión negra "AAS 100" y tapa opaca verde claro con sobreimpresión negra "RSV 10". Cada cápsula contiene un comprimido no recubierto blanco o casi blanco, biconvexo, ovalado de ácido acetilsalicílico y un comprimido recubierto, marrón, biconvexo y redondo con 10 mg de rosuvastatina.

Roasax 20 mg/100 mg: cápsulas de gelatina dura de tamaño 0 y cuerpo opaco blanco con sobreimpresión negra "AAS 100" y tapa opaca verde con sobreimpresión negra "RSV 20". Cada cápsula contiene un comprimido no recubierto blanco o casi blanco, biconvexo, ovalado de ácido acetilsalicílico y dos comprimidos recubiertos, marrones, biconvexos y redondos con 10 mg de rosuvastatina.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

### Adultos

La dosis recomendada de Roasax es una cápsula al día.

La combinación de dosis fija no es adecuada para la terapia inicial.

Antes de cambiar a Roasax, los pacientes deben ser controlados con dosis estables de los monocomponentes tomados al mismo tiempo. La dosis de Roasax se basa en las dosis de los componentes individuales de la combinación en el momento del cambio.

Si se requiere cambio de posología para cualquiera de las sustancias activas de la combinación a dosis fijas por algún motivo (por ejemplo, enfermedad relacionada recientemente diagnosticada, cambio de la condición del paciente o debido a una interacción farmacológica), los componentes individuales deben usarse nuevamente para determinar la posología.

### Uso en pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis.

### Uso en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

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

### Uso en pacientes con insuficiencia hepática

El uso de Roasax está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave para todas las dosis.

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

### Raza

Se ha observado una exposición sistémica aumentada 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 de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de rosuvastatina.

### Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la rosuvastatina debe utilizarse con precaución (ver sección 4.4).

### Tratamiento concomitante

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

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

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la eficacia y seguridad 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

Roasax puede administrarse a cualquier hora del día, con alimentos. Las cápsulas se deben tragar con abundante líquido y no se deben masticar.

### **4.3. Contraindicaciones**

#### Asociados al componente rosuvastatina:

- Enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min).
- Miopatía.
- En pacientes que reciben una combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).
- Tratamiento concomitante con ciclosporina.
- Embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.
- Hipersensibilidad a la rosuvastatina.

#### Asociados al componente ácido acetilsalicílico:

- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico. Hipersensibilidad a 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 hemorragia tales como hemorragias cerebrovasculares.
- Diátesis hemorrágica; trastornos de la coagulación como hemofilia y trombocitopenia.
- Insuficiencia hepática o renal grave.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Tratamiento con metotrexato a dosis >15 mg/semana (ver sección 4.5).
- Dosis >100 mg/día de ácido acetilsalicílico durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.6).

#### Asociados a Roasax

- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Este medicamento contiene aceite de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

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

#### **Rosuvastatina**

#### Efectos renales

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

renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

### Efectos musculoesqueléticos

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

#### *Medida de la Creatina cinasa*

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

#### *Antes de iniciar el tratamiento*

Roasax, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, debido al componente rosuvastatina, debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a miopatía/rhabdomiólisis, tales como:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- Historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- Alcoholismo.
- Edad  $> 70$  años
- Situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2)
- Uso concomitante de fibratos.

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica.

Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ( $>5xLSN$ ) 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. Deben medirse los niveles de CK 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  $\leq 5xLSN$ ), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el restablecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada. Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

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 de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Roasax y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Roasax con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. (Ver sección 4.5 y sección 4.8).

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

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

#### *Daptomicina*

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiólisis con inhibidores de la HMG-CoA reductasa coadministrados con daptomicina. Se debe tener precaución al prescribir inhibidores de la HMG-CoA reductasa con daptomicina, ya que cualquiera de los dos agentes puede causar miopatía y/o rabdomiólisis cuando se administran solos. Se debe considerar la suspensión temporal de Roasax en pacientes que toman daptomicina, a menos que los beneficios de la administración concomitante superen el riesgo. Si no puede evitarse la administración conjunta, los niveles de CPK deben medirse con más frecuencia que una vez por semana y los pacientes deben ser vigilados estrechamente para detectar cualquier signo o síntoma que pueda representar miopatía.

#### Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con rosuvastatina, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales (ver sección 4.8). 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 Roasax inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.

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

#### Efectos hepáticos

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Roasax 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. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se debe interrumpir el tratamiento con Roasax o reducirse la dosis.

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

### Raza

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

### Inhibidores de la proteasa

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

### Enfermedad pulmonar intersticial

Se han registrado 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 enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

### Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan 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. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por 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) deberían ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

En el estudio JUPITER, la frecuencia global notificada de la diabetes mellitus fue un 2,8% en rosuvastatina y un 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 población pediátrica de 6 a 17 años de edad tratados con rosuvastatina está limitado a un periodo de dos años. En un estudio de 2 años de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual (ver sección 5.1). En un ensayo clínico de niños y adolescentes a los que se les administró rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK > 10x LSN y aumento de los síntomas musculares tras el ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos observados en los ensayos clínicos realizados en adultos (ver sección 4.8).

### Miastenia grave o miastenia ocular

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). Roasax 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.

### Ácido acetilsalicílico (AAS)

No se recomienda el tratamiento concomitante con anticoagulantes (derivados de cumarina, heparina) y,

por lo general, debe evitarse. Si no se puede evitar el uso concurrente, se debe realizar una monitorización frecuente del Índice Internacional de Normalización (INR) y se debe advertir a los pacientes que observen signos de sangrado, especialmente en el tracto gastrointestinal.

Debe utilizarse con precaución en caso de hipersensibilidad a los medicamentos analgésicos y antiinflamatorios, antirreumáticos o en caso de otras alergias (ver sección 4.3).

Lo mismo puede suceder en pacientes con alergias preexistentes (p. ej. reacciones cutáneas, picor o urticaria), asma, fiebre del heno, mucosa nasal inflamada (pólipos nasales) o enfermedad respiratoria crónica.

Los pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa gastrointestinal y/o hemorragias gastrointestinales deben evitar el uso de AAS (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 sección 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal o con circulación cardiovascular alterada (p. Ej., enfermedad vascular renal, insuficiencia cardíaca congestiva, disminución del volumen, cirugía mayor, sepsis o eventos hemorrágicos importantes): el ácido acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal o insuficiencia renal aguda.

A dosis bajas, el ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico. Esto puede desencadenar ataques de gota en pacientes susceptibles.

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

AAS debe usarse con cuidado en casos de sangrado menstrual muy severo.

Es preferible suspender el uso de AAS antes de un proceso quirúrgico (incluida la extracción del diente) 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. Roasax no debe administrarse a niños o adolescentes con enfermedades febriles, excepto donde esté específicamente indicado por un médico y sólo si otras medidas son ineficaces. (Ver sección 4.2).

En pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, el ácido acetilsalicílico puede producir hemólisis o anemia hemolítica. Algunos factores pueden incrementar el riesgo de hemólisis, como, por ejemplo, dosis elevadas, 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 hemorragias mientras toman rosuvastatina más AAS con alcohol, especialmente si el consumo de alcohol es crónico o abundante.

#### **Este medicamento contiene lactosa**

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

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

#### **Asociados a rosuvastatina**

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

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

*Ciclosporina:* durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en voluntarios sanos (ver Tabla 1). Rosuvastatina está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (ver sección 4.3). La administración concomitante de rosuvastatina y ciclosporina no afectó a 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 aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la  $C_{max}$ . Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla 1).

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

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos.

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

*Daptomicina:* el riesgo de miopatía y/o rhabdomiólisis puede aumentar por la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y daptomicina. Debe considerarse la suspensión temporal de Roasax en pacientes que toman daptomicina, a menos que los beneficios de la administración concomitante superen el riesgo. Si no puede evitarse la administración conjunta, deberán medirse los niveles de CPK con una frecuencia superior a una vez por semana y deberá vigilarse estrechamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma que pudiera representar una miopatía (ver sección 4.4).

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

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

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

sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

*Ticagrelor:* Ticagrelor podría afectar a la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. Aunque no se conoce el mecanismo exacto, en algunos casos, el uso concomitante de ticagrelor y rosuvastatina condujo a una disminución de la función renal, incremento de los niveles de CPK y rabdomiólisis.

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

Si se observa que el medicamento aumenta el AUC de rosuvastatina menos de 2 veces, no es necesario reducir la dosis inicial, pero se debe tener precaución si se aumenta la dosis de rosuvastatina por encima de 20 mg.

<b>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 ensayos clínicos publicados</b>		
<b>Aumento de 2 veces o más de 2 veces del AUC de rosuvastatina</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	10 mg, dosis única	7,4 -veces ↑
Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	7,1-veces ↑
Darolutamida 600 mg BID, 5 días	5 mg dosis única	5,2 -veces ↑
Regorafenib 160mg, 1 vez al día, 14 días	5mg, dosis única	3,8-veces ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	3,1-veces ↑
Roxadustat 200 mg, días alternos	10 mg, dosis única	2,9-veces ↑
Velpatasvir 100mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	2,7-veces ↑
Ombitasvir 25mg/ paritaprevir 150mg/Ritonavir 100mg 1 vez al día/dasabuvir 400mg 2 veces al día, 14 días	5mg, dosis única	2,6-veces ↑
Teriflunomida	No disponible	2,5-veces ↑
Grazoprevir 200mg/elbasvir 50mg 1 vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3-veces ↑
Glecaprevir 400mg/pibrentasvir 120 mg, 1 vez al día, 7 días	5mg, 1 vez al día, 7 días	2,2-veces ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces	20 mg 1 vez al día, 7 días	2,1-veces ↑

al día, 17 días		
Capmatinib 400mg 2 veces al día	10 mg, dosis única	2,1-veces ↑
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	2-veces ↑
Fostamatinib 100 mg 2 veces al día	20 mg, dosis única	2,0-veces ↑
Tafamidis 61 mg, 2 veces al día en los Días 1 y 2, seguidos de una vez al día en los Días del 3 al 9	10 mg, dosis única	2,0-veces ↑
<b>Aumento inferior a 2 veces del AUC de rosuvastatina</b>		
<b>Posología del medicamento con el que interacciona</b>	<b>Posología de la rosuvastatina</b>	<b>Variación del AUC de rosuvastatina</b>
Febuxostat 120 mg 1 vez al día	10 mg, dosis única	1,9-veces ↑
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	1,9-veces ↑
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	1,6-veces ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	1,5-veces ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	1,4-veces ↑
Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	1,4-veces ↑
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	1,4-veces ↑**
Ezetimiba 10 mg 1 vez al día, 14 días	10 mg, 1 vez al día, 14 días	1,2-veces ↑**
<b>Disminución del 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>		

Las siguientes combinaciones/productos médicos no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la relación AUC de rosuvastatina en coadministración: Aleglitzar 0,3 mg en 7 días; Fenofibrato 67 mg 3 veces al día 7 días; Fluconazol 200 mg 1 vez al día 11 días; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día 8 días; Ketoconazol 200 mg 2 veces al día 7 días; Rifampicina 450 mg 1 vez al día 7 días; Silimarina 140 mg 3 veces al día 5 días.

#### Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

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

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

*Otros medicamentos:*

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

*Ácido fusídico:* No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis 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 necesario, deberá suspenderse el tratamiento con rosuvastatina mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Ver sección 4.4.

#### Asociados a ácido acetilsalicílico

El uso de varios inhibidores de la agregación plaquetaria, como ASA, AINE, 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 terapia trombolítica.

#### Combinaciones contraindicadas

*Metotrexato (utilizado a dosis > 15 mg/semana):*

Los medicamentos metotrexato y ácido acetilsalicílico combinados, aumentan la toxicidad hematológica de metotrexato debido a que el ácido acetilsalicílico disminuye el aclaramiento renal de metotrexato. Por consiguiente, el uso concomitante de metotrexato (a dosis > 15 mg/semana) con Roasax está contraindicado (ver sección 4.3).

#### Combinaciones no recomendadas

*Agentes uricosúricos (benzbromarona, probenecid, y sulfipirazona):* reduce el efecto 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 Roasax con agentes uricosúricos (ver sección 4.4).

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

*Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):* aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal debido a efectos sinérgicos.

*Digoxina:* aumento en la concentración plasmática.

*Antidiabéticos:* como insulina, sulfonilureas en combinación con ácido acetilsalicílico en dosis más altas: el nivel de azúcar en sangre puede descender

#### Combinaciones que requieren precauciones de uso

*Diuréticos:* riesgo de fallo renal agudo debido a filtración glomerular disminuida debida a la síntesis disminuida de prostaglandinas a nivel renal. Hidratar al paciente y monitorizar la función renal al inicio del tratamiento. La disminución del efecto puede ser causada por antagonistas de la aldosterona (espironolactona y canrenoato de potasio) o diuréticos de asa (por ejemplo, furosemida).

*Corticosteroides sistémicos:* la administración concomitante con esteroides (excepto hidrocortisona utilizado como terapia de reemplazo en la enfermedad de Addison): aumenta el riesgo de efectos adversos gastrointestinales.

*Metotrexato (utilizado a dosis < 15 mg/semana):*

Los medicamentos metotrexato y ácido acetilsalicílico combinados, pueden aumentar la toxicidad hematológica de metotrexato debido a que el ácido acetilsalicílico disminuye el aclaramiento renal de metotrexato. Durante las primeras semanas del tratamiento combinado deben realizarse hemogramas semanales. Debe realizarse también un mayor seguimiento si hay presencia de insuficiencia renal incluso leve, al igual que en los pacientes de edad avanzada.

*Metamizol* puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria, cuando se toma concomitantemente. Por lo tanto, esta combinación debe ser usada con precaución en pacientes que toman ácido acetilsalicílico en dosis bajas para la protección cardiovascular.

*Heparina utilizada en dosis curativas o en pacientes de edad avanzada:* cuando el ácido acetilsalicílico se coadministra 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.

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

#### Combinaciones que deben tenerse en cuenta

*Otros anticoagulantes* (derivados de cumarina, heparina en dosis preventivas), el ácido acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de hemorragia si se administra antes de la terapia trombolítica. Por tanto, los pacientes que vayan a recibir terapia trombolítica deben ser vigilados estrechamente para detectar signos de hemorragia externa o interna (por ejemplo, hematomas).

*Otros antiagregantes plaquetarios y otros trombolíticos* por ejemplo, ticlopidina, clopidogrel): mayor riesgo de hemorragia debido a la prolongación del tiempo de coagulación.

*AINEs:* La administración conjunta (el mismo día) de algunos AINEs (excluido el ácido acetilsalicílico), como ibuprofeno y naproxeno, puede atenuar el efecto antiplaquetario irreversible del ácido acetilsalicílico. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. El tratamiento de pacientes con riesgo cardiovascular aumentado con algunos AINE, como ibuprofeno o naproxeno, puede limitar el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico.

*Antihipertensivos (en particular inhibidores de la ECA)*

*Antiácidos:* los antiácidos pueden aumentar la excreción renal del ácido acetilsalicílico al alcalinizar la orina.

*Alcohol:* Además de su propio daño en la mucosa gastrointestinal, aumento del tiempo de sangrado.

Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico en la agregación plaquetaria cuando se administra concomitantemente con ácido acetilsalicílico. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres con respecto a la extrapolación de datos ex vivo a la situación clínica implican que no se pueden establecer conclusiones

firmes para el uso regular de ibuprofeno. No se considera probable ningún efecto clínicamente relevante para el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).

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

##### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento con Roasax (ver sección 4.3).

##### Embarazo

Roasax está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

##### **Rosuvastatina**

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

##### **Ácido acetilsalicílico**

No se ha establecido la seguridad del ácido acetilsalicílico en el embarazo humano. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente el embarazo y/o el desarrollo embrionario/fetal. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren que existe un mayor riesgo de aborto espontáneo y malformaciones cardíacas y gastroquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al comienzo del embarazo.

##### *Dosis bajas (hasta 100 mg/día inclusive):*

Los estudios clínicos indican que las dosis de hasta 100 mg/día para uso obstétrico restringido, que requieren un seguimiento especializado, parecen seguras.

##### *Dosis superiores a 100 mg/día y hasta 500 mg/día:*

No existe experiencia clínica suficiente en relación con el uso de dosis superiores a 100 mg/día y hasta 500 mg/día. Por lo tanto, las recomendaciones que figuran a continuación para dosis de 500 mg/día y superiores se aplican también a este intervalo de dosis.

##### *Dosis de 500 mg/día y superiores*

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de AAS puede causar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y suele ser reversible al suspenderlo. Además, se han notificado casos de constricción del conducto arterioso tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras la interrupción del tratamiento.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (constricción/cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal (véase más arriba);

la madre y el neonato, al final del embarazo, a:

- posible prolongación del tiempo de hemorragia, efecto antiagregante que puede producirse incluso a dosis muy bajas;
- inhibición de las contracciones uterinas, con el consiguiente retraso o prolongación del parto.

##### Fertilidad

### Rosuvastatina

No se conocen efectos sobre la fertilidad después del uso de rosuvastatina.

### Ácido acetilsalicílico

En estudios con animales se observó toxicidad para la reproducción a dosis elevadas de ácido acetilsalicílico (ver sección 5.3).

### Lactancia

La lactancia está contraindicada durante la administración de Roasax.

### Rosuvastatina

Los datos limitados de informes publicados indican que rosuvastatina está presente en la leche humana. La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. Rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. Debido al mecanismo de acción de la rosuvastatina, existe un riesgo potencial de reacciones adversas en el lactante.

### Ácido acetilsalicílico

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

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

Roasax puede tener un efecto menor o moderado en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

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

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

## 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se agrupan en base a la Clasificación de Órganos del Sistema. Dentro de la clasificación 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 Clasificación de Órganos del 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 (ver sección 4.4)		Frecuentes
	Sangrado intracraneal, sangre en la orina. Tras el uso prolongado de ácido acetilsalicílico 100 mg puede producirse anemia ferropénica debida a pérdidas de sangre oculta en el		Poco frecuentes

	tracto gastrointestinal.		
	Sangrado severo 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		Rara
	Trombocitopenia	Rara	-
	Hemólisis y anemia hemolítica en pacientes con deficiencia severa de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.		Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad de la piel, del tracto respiratorio, del tracto gastrointestinal y del sistema cardiovascular, especialmente en pacientes con asma. Los posibles síntomas son: disminución de la presión arterial, ataques de disnea, rinitis, congestión nasal, shock anafiláctico o edema de Quincke.	-	Rara
	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema	Rara	-
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>	Frecuente	-
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Frecuencia no conocida	-
	Confusión mental	-	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareos	Frecuente	Rara
	Polineuropatía Pérdida de memoria	Muy rara	-
	Neuropatía periférica Alteraciones del sueño (insomnio y pesadillas)	Frecuencia no conocida	-
	Miastenia grave	Frecuencia no conocida	-
Trastornos oculares	Miastenia ocular	Frecuencia no conocida	-
Trastornos del oído y del laberinto	Deterioro auditivo o tinnitus	-	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, disnea	Frecuencia no conocida	-

Trastornos gastrointestinales	Acidez	-	Frecuente
	Vómito	-	Frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente	Frecuente
	Náuseas	Frecuente	Frecuente
	Pérdida de sangre del tracto gastrointestinal (micro sangrado).		Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente	-
	Pancreatitis	Rara	-
	Diarrea	Frecuencia no conocida	Frecuente
	Úlceras gastrointestinales, que en casos muy raros pueden provocar perforación.		Poco frecuente
	Hemorragia gastrointestinal.		Poco frecuente
	Inflamación gastrointestinal		Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares	En caso de daño previo de la mucosa intestinal, pueden formarse múltiples membranas en la luz intestinal con la consiguiente estenosis potencial.		Frecuencia no conocida
	Hepatitis	Muy rara	-
	Ictericia	Muy rara	-
	Aumento de las transaminasas hepáticas	Rara	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Valores elevados de la función hepática		Muy rara
	Reacciones cutáneas		Poco frecuente
	Erupción	Poco frecuente	-
	Pruritus	Poco frecuente	-
	Urticaria	Poco frecuente	-
	Síndrome de Stevens-Johnson	Frecuencia no conocida	-
	Eritema multiforme		Muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	Frecuencia no conocida	
	Mialgia	Frecuente	-
	Miopatía (incluida miositis) Rabdomiólisis Síndrome tipo lupus, rotura muscular	Rara	-
	Artralgia	Muy rara	-
	Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario	Frecuencia no conocida	-
	Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura	Frecuencia no conocida	-

Trastornos renales y urinarios	Función renal alterada e insuficiencia renal aguda.	-	Muy rara
	Hematuria	Muy rara	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Ginecomastia	Muy rara	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuente	-
	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, historia de hipertensión).

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

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas asociadas con rosuvastatina

##### *Efectos renales*

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en  $<1\%$  de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea en terapia continuada. La revisión de los datos de los ensayos clínicos y la experiencia post-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 sobre el músculo esquelético:*

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

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

##### *Efectos hepáticos:*

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

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver sección 4.4).

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

con la dosis de 40 mg.

Población pediátrica: En un ensayo clínico de 52 semanas en niños y adolescentes se observaron con mayor frecuencia elevaciones de la creatina quinasa  $>10 \times \text{ULN}$  y síntomas musculares tras el ejercicio o aumento de la actividad física en comparación con los adultos (ver sección 4.4). Por lo demás, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con los adultos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <http://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. Se debe controlar la función hepática y los niveles de CK. Es poco probable que la hemodiálisis sea beneficiosa.

#### **Ácido acetilsalicílico**

La sobredosis es poco probable debido al bajo nivel de AAS en Roasax. Sin embargo, la intoxicación (sobredosis accidental) en niños muy pequeños o la sobredosis terapéutica en personas de edad avanzada pueden presentarse de la siguiente manera:

Los siguientes síntomas están asociados con intoxicación moderada: mareos, dolor de cabeza, tinnitus, confusión y síntomas 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. Una acidosis metabólica también surge debido a la presencia de salicilato. Dado que en los niños, bebés y lactantes a menudo solo se ven en una etapa tardía de intoxicación, generalmente ya habrán alcanzado la etapa de acidosis. También pueden surgir lo siguiente: hipertermia y transpiración, que conducen a 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.

### Administración

Si se produce una sobredosis, se debe suspender el tratamiento con Roasax y se debe proporcionar tratamiento de soporte y sintomático. Si se ha ingerido una dosis tóxica, es necesario ingreso hospitalario. Con intoxicación moderada se puede intentar inducir el vómito; Si esto falla, se indica el lavado gástrico. A continuación, se administran carbón activado (adsorbente) y sulfato de sodio (laxante). Se indica la alcalinización de la orina (250 mmol de  $\text{NaHCO}_3$  durante 3 horas) mientras se controla el pH de la orina. La hemodiálisis es el tratamiento preferido para la intoxicación grave. Se debe controlar la función hepática y los niveles de CK.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes modificadores de los lípidos, combinaciones, código ATC: C10BX05.

#### Rosuvastatina

La rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El

principal lugar de acción de la rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la disminución de los niveles de colesterol.

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

La rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C-no-HDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA1. Rosuvastatina también disminuye los cocientes de C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-no-HDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

Tabla 2: *Respuesta a la dosis en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb)*  
(cambio porcentual medio ajustado respecto al valor basal)

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

El efecto terapéutico se obtiene 1 semana después del inicio del tratamiento y el 90% de la respuesta máxima se alcanza a las 2 semanas. La respuesta máxima se alcanza generalmente a las 4 semanas de tratamiento y se mantiene a partir de ese momento.

### Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico posee un efecto inhibitor irreversibile de la agregación plaquetaria. Este efecto sobre las plaquetas se debe a la acetilación de la ciclooxigenasa. Esto inhibe irreversiblemente la síntesis de tromboxano A2 (promueve agregación plaquetaria y vasoconstricción de prostaglandinas) en las plaquetas. Este efecto es permanente y generalmente dura el período de vida útil de 8 días de una plaqueta. Paradójicamente, el ácido acetilsalicílico también inhibe la síntesis de prostaciclina (una agregación plaquetaria que inhibe la 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 prostaciclina nuevamente. Como resultado, una sola dosis diaria baja de ácido acetilsalicílico (<100 mg / día) produce la inhibición del tromboxano A2 en las plaquetas sin afectar considerablemente la síntesis de prostaciclina.

### Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con rosuvastatina/ácido acetilsalicílico en todos los grupos de la población pediátrica en la indicación aprobada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **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 de aproximadamente un 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 la rosuvastatina es de aproximadamente 134 L. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

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

### *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 parte considerable 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 la absorción del ácido acetilsalicílico.

El volumen de distribución de AAS es de aproximadamente 0,20 L/kg de peso corporal. El primer metabolito activo del AAS es el ácido salicílico, antiinflamatorio eficaz, que se une a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, al nivel del 90%.

El ácido salicílico se difunde lentamente hasta la sinovia y el líquido sinovial. Penetra la placenta y pasa a la leche materna.

### Biotransformación, eliminación

#### *Rosuvastatina*

La rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios *in vitro* de metabolismo realizados en hepatocitos humanos indican que la rosuvastatina es un sustrato pobre del metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3A4 y la 2D6. Los principales metabolitos identificados son el N-desmetilado y el lactónico. El metabolito N-desmetilado es aproximadamente un 50% menos activo que la rosuvastatina, mientras que la lactona 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 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 aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%). Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de la rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la rosuvastatina.

#### *Ácido acetilsalicílico*

El AAS se convierte principalmente en ácido salicílico por hidrólisis. La vida media de AAS es corta, aprox. 15-20 minutos. El ácido salicílico se convierte en ácido glicina y conjugados de ácido glucorónico y trazas de ácido gentisíco. 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 de la semivida de eliminación aparente del ácido salicílico de unas pocas horas a aproximadamente 24 horas. La excreción es principalmente a través de los riñones. La resorción tubular de ácido salicílico depende del pH. Al alcalinizar la orina, la proporción de ácido salicílico inalterado en la excreción aumenta de 10% a 80% aproximadamente.

#### Linealidad/No linealidad:

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

#### Poblaciones especiales:

##### *Edad y sexo*

La edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos. La farmacocinética de rosuvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica parece ser similar a los adultos voluntarios.

##### *Raza*

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

##### *Insuficiencia renal:*

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

##### *Insuficiencia hepática:*

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

### **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 preclínico de seguridad del ácido acetilsalicílico está bien documentado. En estudios con animales, los salicilatos han mostrado daño renal y úlceras en el tracto gastrointestinal. El ácido acetilsalicílico ha

sido ampliamente examinado en busca de posibles efectos mutagénicos y cancerígenos; No se ha determinado evidencia relevante de efectos potenciales mutagénicos o carcinogénicos. Se ha notificado que los salicilatos tienen efectos teratogénicos en varias especies animales (como malformación cardíaca y esquelética, gastrosquisis). La implantación deteriorada, los efectos embriotóxicos y fetotóxicos y la capacidad de aprendizaje deteriorada se han descrito en las crías expuestas durante la gestación.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

*Comprimido recubierto con película con rosuvastatina:*

#### Núcleo

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Óxido de magnesio pesado  
Crospovidona (tipo A)  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato magnésico

#### Recubrimiento

Alcohol polivinílico  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Lecitina (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 (E171)  
Indigotina (E132)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

*Tinta negra:*

Goma laca shellac  
Propilenglicol  
Solución fuerte de amoníaco  
Óxido de hierro negro (E172)  
Hidróxido de potasio

### 6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

### 6.3. Periodo de validez

3 años

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

*PL/H/0548/001-003/DC*

Blíster de Poliamida-Aluminio-PVC (laminado) y láminas de aluminio: 10, 28, 30, 56, 60, 90, 100 cápsulas, en la caja.

*PL/H/0550,0551/001-003/DC*

Blíster de Poliamida-Aluminio-PVC (laminado) y láminas de aluminio: 28, 30, 56, 90 cápsulas, en la caja.

*PL/H/0674/001-003/DC*

Blíster de Poliamida-Aluminio-PVC (laminado) y láminas de aluminio: 28 cápsulas, en la caja.

*PL/H/0675/001-003/DC*

Blíster de Poliamida-Aluminio-PVC (laminado) y láminas de aluminio: 20, 28, 30, 56, 60, 90, 100 cápsulas, en la caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

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

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Adamed Laboratorios, S.L.U.

c/ de las Rosas de Aravaca, 31

2º planta

28023 - Madrid

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

Roasax 5 mg/100 mg cápsulas duras: 85.513

Roasax 10 mg/100 mg cápsulas duras: 85.515

Roasax 20 mg/100 mg cápsulas duras: 85.514

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

Octubre 2020

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2025

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>