

Regutol®

Inserto



Uso oral
Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN
Regutol® 10mg: Cada comprimido recubierto contiene:
Rosuvastatina cálcica equivalente a Rosuvastatina 10 mg
Excipientes c.s.

Regutol® 20mg: Cada comprimido recubierto contiene:
Rosuvastatina cálcica equivalente a Rosuvastatina 20 mg
Excipientes c.s.

Regutol® 40mg: Cada comprimido recubierto contiene:
Rosuvastatina cálcica equivalente a Rosuvastatina 40 mg
Excipientes c.s.

FORMA FARMACÉUTICA:
Comprimidos recubiertos

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:
Uso oral

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Adultos, adolescentes y niños de edad igual o mayor de 6 años con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa) incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como medida complementaria a la dieta cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos farmacológicos (p. ej. ejercicio, pérdida de peso) no ha sido adecuada.

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

Prevención de Eventos Cardiovasculares.

Prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

POSOLÓGIA Y MODO DE USO

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe someterse a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol que continuará durante el tratamiento. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente empleando las guías de tratamiento actuales. **Regutol®** puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Tratamiento de la hipercolesterolemia.

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

Se recomienda iniciar la dosis de 40 mg bajo la supervisión de un especialista.

Prevención de Eventos Cardiovasculares.

En el estudio sobre reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, la dosis utilizada fue de 20mg al día.

Población pediátrica.

Su uso en población pediátrica se debe llevar a cabo por especialistas.

Uso en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad. (en el estudio «II-V de Tanner» con hipercolesterolemia familiar heterocigótica). La dosis de inicio recomendada para niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, es de 5 mg diarios.

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

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

Las dosis se deben individualizar y ajustar de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, como figura en las recomendaciones para tratamiento pediátrico. Los niños y adolescentes se deben someter a una dieta estándar específica para reducir el colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; esta dieta se debe mantener durante todo el tratamiento.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

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

Se recomienda una dosis inicial de 5 a 10 mg una vez al día dependiendo de la edad, peso y tratamiento previo con estatinas. La titulación hasta la dosis máxima de 20 mg una vez al día se debe llevar a cabo dependiendo de la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, tal y como se aconseja en las recomendaciones de tratamiento pediátrico. Los niños y adolescentes deben comenzar con una dieta estándar para la reducción del colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; se debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con rosuvastatina. Existe experiencia limitada con dosis distintas a 20 mg en esta población. Los comprimidos de 40 mg no son adecuados para el uso en población pediátrica.

Niños menores de 6 años:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia en el uso en niños menores de 6 años. Por lo tanto, no se recomienda administrar **Regutol®** en niños menores de 6 años.

Uso en ancianos.

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 mL/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de **Regutol®** está contraindicado a cualquier dosis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática.

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

Raza.

Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático. En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en estos pacientes.

Polimorfismos genéticos.

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina. En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda

una dosis diaria menor de **Regutol®**.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía.

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes.

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 **Regutol®** 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 ritonavir). Siempre que sea posible, deben considerarse una medicación alternativa, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con **Regutol®**. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con **Regutol®**, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes psicológicos de **Regutol®**.

CONTRAINDICACIONES

Regutol® está contraindicado:
- En pacientes con hipersensibilidad a la rosuvastatina o a alguno de los excipientes.
- En pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min).
- En pacientes con miopatía.
- En pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.
- Durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rhabdomiólisis. Dichos factores incluyen:

- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 mL/min).
- Hipotroidismo.
- Historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias.
- Historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato.
- Alcoolismo.
- Situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos.
- Pacientes de origen asiático.
- Uso concomitante de fibratos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de **Regutol®**, 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. La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg.

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con **Regutol®** se ha registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía, y raramente, rhabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rhabdomiólisis con el uso de ezetimíba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica y se debe tener cuidado con el uso concomitante. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rhabdomiólisis asociada a **Regutol®** durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

Medida de la Creatinina 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

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

- Alcoolismo.
- Hipotroidismo.
- Historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias.
- Historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato.
- Edad > 70 años.
- Situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos.
- 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 comunicuen 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 ≤ 5xLSN), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con **Regutol®** 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 (NMN) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La NMN 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 **Regutol®** 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 fibrico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antiúlgicos 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 **Regutol®** y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de **Regutol®** con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente con los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un ácido fúlsidico o en los **Regutol®** no se para administrar de forma concomitante con un ácido fúlsidico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fúlsidico. En pacientes en los que el uso de ácido fúlsidico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fúlsidico. Se han producido notificaciones de rhabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fúlsidico y estatinas en combinación. 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 fúlsidico. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fúlsidico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de **Regutol®** y ácido fúlsidico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

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

Efectos hepáticos

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática. Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con **Regutol®**. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con **Regutol®** o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con **Regutol®**.

Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con **Regutol®** y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Tabla 1). **Regutol®** está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina. La administración concomitante de **Regutol®** 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 **Regutol®** y algunos combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente los ajustes posológicos de **Regutol®** basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina.

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol

La administración concomitante de **Regutol®** y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de la rosuvastatina. 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 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos. Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

Ezetimíba

El uso concomitante de **Regutol®** 10 mg con 10 mg de ezetimíba 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 **Regutol®** y ezetimíba.

Anticácidos

La administración concomitante de **Regutol®** con una suspensión anticácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticéptico oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de **Regutol®** y THS, 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.

| Posología del medicamento con el que interacciona | Posología de la rosuvastatina | Variación del AUC de rosuvastatina* |
|---|-------------------------------|-------------------------------------|
| Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses | 10 mg 1 vez al día, 10 días | ↑ 7,1 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 | 1,3,1 veces |
| Velpatnavir 100 mg, 1 vez al día | 10 mg, dosis única | 2,7-veces ↑ |
| Ombitasvir 25 mg/partatevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días | 5 mg, dosis única | 2,6-veces ↑ |
| Grazoprevir 200 mg/sofosbuvir 50mg 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, seguido 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 |
| 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** |
| Ezetimíba 10 mg 1 vez al día, 14 días | 10 mg, 1 vez al día, 14 días | ↑ 1,2 veces** |
| Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 8 días | 10 mg, dosis única | ↔ |
| Aleghitazar 0,3 mg, 7 días | 40 mg, 7 días | ↔ |
| Silimarina 140 mg tres 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 | ↔ |
| Ketocoazol 200 mg 2 veces al día, 7 días | 80 mg, dosis única | ↔ |
| Fluocanazol 200 mg 1 vez al día, 11 días | 80 mg, dosis única | ↔ |
| Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días | 80 mg, dosis única | ↓ 20% |
| Bacitracina 50 mg 3 veces al día, 14 días | 20 mg, dosis única | ↓ 47% |

Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados de forma conjunta sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC, con objeto de disminuir la magnitud) en los ensayos clínicos publicados

*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia. El aumento se indica como "↑", sin cambios como "↔", "disminución como "↓". **Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa

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 **Regutol®** 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 **Regutol®** 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 **Regutol®** 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 **Regutol®** y THS, 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 con los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con la digoxina. Ácido fúlsidico: No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fúlsidico. El riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiólisis, se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fúlsidico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacocinético o farmacodinámico, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rhabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación. Si el tratamiento con ácido fúlsidico sistémico es necesario, el tratamiento con **Regutol®** se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fúlsidico.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Regutol® está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas. Debido a que el esteroide 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. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente. La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana.

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

REACIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas. Basándose en los datos de los estudios clínicos y en la amplia experiencia tras la comercialización, la tabla siguiente presenta el perfil de reacciones adversas de la rosuvastatina. Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas según su frecuencia y por órganos o sistemas (SOC).

Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos.

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 **Regutol®** 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 **Regutol®** 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 **Regutol®**.

Intolerancia a Lactosa

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

Enfermedad Pulmonar Intersticial

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamiento a largo plazo. 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 >30kg/m², diabetes o hipertensión) deberían ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales. En el estudio JUPTER, 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 estándares de Tanner en población pediátrica de 10 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. 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 de actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos observados en los ensayos clínicos realizados en adultos.

Precaución sobre excipientes

Este medicamento contiene alcohol SDA como componente del recubrimiento, lo que debe tenerse en cuenta por el riesgo en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños, pacientes con enfermedades hepáticas, epilepsia, es perjudicial para las personas que padecen alcoholismo. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus. Este medicamento contiene polietilenglicol, puede producir síntomas parecidos a los del alcohol por lo que puede disminuir la capacidad de conducir o manejar maquinaria. Este medicamento contiene colorantes que pueden producir reacciones alérgicas, puede provocar asma especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. Este medicamento contiene sodio, debe tenerse en cuenta en los pacientes con una dieta baja en sodio.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Inhibidores de proteínas transportadoras

La rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación de ácidos grasos OATP1B1 y el transportador de élipdo BCRP. La administración concomitante de **Regutol®** con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía.

frecuencia de aparición es baja.

Efectos sobre el músculo esquelético: se han registrado efectos sobre el